ARC
0868

257.1

Library of the Museum

OF

COMPARATIVE ZOÖLOGY,

AT HARVARD COLLEGE, CAMBRIDGE, MASS.

Founded by private subscription, in 1861.

Deposited by ALEX. AGASSIZ.

No. 7383

Jan 9, 1888.

ARCHIV

FÜR

ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE.

Fortsetzung des von Reil, Reil u. Autenrieth, J. F. Meckel, Joh. Müller, Reichert u. du Bois-Reymond herausgegebenen Archives.

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. WILH. HIS und Dr. WILH. BRAUNE,

PROFESSOREN DER ANATOMIE AN DER UNIVERSITÄT LEIPZIG,

UND

Dr. EMIL DU BOIS-REYMOND,

PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT BERLIN.

JAHRGANG 1887.

SUPPLEMENT-BAND

ZUR

PHYSIOLOGISCHEN ABTHEILUNG.

9633
57-26

LEIPZIG,

VERLAG VON VEIT & COMP.

1887.

ARCHIV

FÜR

PHYSIOLOGIE.

PHYSIOLOGISCHE ABTHEILUNG DES
ARCHIVES FÜR ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE.

UNTER MITWIRKUNG MEHRERER GELEHRTEN

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. EMIL DU BOIS-REYMOND,
PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT BERLIN.

JAHRGANG 1887.

SUPPLEMENT-BAND.

MIT DREIZEHN TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON VEIT & COMP.
1887.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Vorgänge in den Leberzellen, insbesondere bei der Phosphorvergiftung.

Von

Dr. Stolnikow.

(Aus dem physiologischen Institut zu Leipzig.)

(Hierzu Taf. I u. II.)

Die Untersuchungen, welche hier beschrieben werden sollen, waren ursprünglich angestellt, um den Faden zu finden, welcher die nach der Phosphorvergiftung in der Leber auftretenden Gewebsveränderungen verknüpft. Die Zustände, welche die Pathologen beschrieben haben, Degeneration des Protoplasma's, Verfettung, Bindegewebsneubildung und Schrumpfung sind für die Physiologen interessant, sowohl hinsichtlich der Mittel, durch welche sie der Organismus herbeiführt, als auch hinsichtlich des inneren Zusammenhanges, den sie zeigen, indem sie alle, hervorgerufen durch das eingeführte Gift, in einer gewissen Reihenfolge erscheinen. Ich stellte mir daher auf Vorschlag des Hrn. Dr. Gaule die Aufgabe, nach experimenteller Einführung des Phosphors die histologischen Veränderungen der Leberzellen zu studiren. Indem ich dabei frühe und späte Stadien der Wirkung des Giftes heranzog, gelang es mir, eine Anzahl sehr merkwürdiger Veränderungen des Protoplasma's und des Kerns, sowie die Entstehung neuer Gebilde in der Zelle zu beobachten. Dieselben sollen zunächst mit Hülfe von Abbildungen beschrieben werden. Es unterliegt keinem Zweifel, dass diese verschiedenen Zustände der Leberzellen, die unter dem Einflusse des Giftes auftreten, die Stadien des Processes, welchen dieselbe durchläuft, um schliesslich zur vollständigen Gewebsumbildung bez. zum Untergang zu gelangen, darstellen. Aus denselben ergiebt sich vor allen Dingen die interessante Thatsache, dass im Verlaufe dieses Processes Reihen von Generationen von

Zellen gebildet werden. Mit der Zerstörung einer Zelle ist es nicht abgethan, an ihrer Stelle bilden sich sofort neue, und das Gewebe würde sich wieder herstellen, wenn nicht diese neuen Generationen auch dem Einflusse des Giftes unterlägen. Jede folgende Generation aber entfernt sich unter dem Einflusse des Giftes mehr von dem ursprünglichen Typus und so sehen wir die Gesammtwirkuag des Giftes an der Gesammtheit der Veränderungen welche im Verlaufe der Generationenfolge auftreten. Ich hatte natürlich gewünscht, den eigentlichen Zusammenhang darstellen zu können, welcher zwischen den von mir beobachteten Veränderungen in den Zellen und der soeben angedeuteten raschen und anormalen Zellerneuerung stattfindet, den Leitfaden, welcher angiebt, auf welches Stadium in diesem Process jedes einzelne Bild zu beziehen sei. Ich bin dabei auf die jedem Mikroskopiker bekannte Schwierigkeit gestossen, dass jede noch so sorgfältige Betrachtung nichts ergiebt, als eine Reihe von Bildern und dass wir, um den Zusammenhang dieser Bilder zu erfahren, Hypothesen machen müssen über die Kräfte, welche sie in einander überführen. Zu diesen Hypothesen können die Formen selbst insofern die Handhabe bieten, als sie in dem Bereich des bereits Bekannten liegen, wo sie aber darüber hinausgehen, sind wir genöthigt, auf die Natur der die Formen erzeugenden Kräfte selbst zurückzugehen. In diesem Falle bin ich für einen grossen Theil der von mir beobachteten morphologischen Aenderungen der Zelle gewesen und ich habe daher das Bedürfniss empfunden, mir eine Aufklärung zu verschaffen, indem ich die veränderten chemischen Vorgänge in der Zelle als Ursache der veränderten morphologischen Structur in Rechnung zog. Hierauf musste schon die kritische Auffassung der beobachteten Vorgänge selbst führen. Denn man hat sich zwar früher, um die Wirkung des Phosphors auf die Leber auszudrücken, damit geholfen, zu sagen, dass der Phosphor als ein Reiz auf die Zellen wirke. Eine derartige Auffassung verzichtet auf jede Erklärung der specifischen Wirkung (der Erscheinungen der Phosphorvergiftung) aus der Natur der Ursache (den Eigenschaften des Phosphors); sie ignorirt also das eigentliche Ziel wissenschaftlicher Erklärung und kann getrost als unwissenschaftlich bezeichnet werden. Sie ignorirt ferner, dass wir nun doch schon wissen, dass der Phosphor in die Leber aufgenommen wird, dass er also Bestandtheil der Leberzellen wird, und nicht bloss ein von aussen an sie herantretender Reiz. Es musste mir speciell nach dem Anblick meiner Praeparate, welche die ausserordentlichen Veränderungen zeigen, die an den Kernen der Leberzellen eintreten, bald einleuchten, dass die Vermehrung der phosphorreichsten Substanz der Zelle, des Nucleins, nicht ohne Zusammenhang sein könne mit der vermehrten Zufuhr von Phosphor, und dass der vermehrte Formencyclus, welchen der Kern zeigt, eben seine Ursache haben müsse in einem gestörten Chemismus, der durch

das Eindringen von Phosphor bewirkt werde. Diese Erfahrung schien freilich, wenn sie verallgemeinert würde, zu einem höchst überraschenden Satz führen zu müssen, nämlich dass jede Aenderung in dem Chemismus der Zelle eine Aenderung ihrer morphologischen Structur bewirke, oder mit anderen Worten, dass das Aussehen der Zelle jedesmal der Ausdruck ihrer chemischen Zusammensetzung ist. Ich habe nicht die Absicht, die ganze Tragweite dieses Satzes, all die Beschränkungen, denen er unterliegt und die Deutungen, deren er fähig ist, hier zu discutiren, ich bin aber genöthigt, diesen Satz hier anzuführen, weil er in der That den Schlüssel zum Verständniss der weiteren Resultate bildet, zu denen ich gelangt bin. Ich bin zu den letzteren gelangt durch die Variationen, welche ich in meiner ursprünglichen Versuchsanordnung einführte, um die Wirkung des Phosphors unter verschiedenen Bedingungen zu studiren. So habe ich, nachdem ich zunächst die Vergiftungen am hungernden Thiere angestellt hatte, später die Thiere ernährt, um die Veränderungen zu beobachten, welche der Phosphor in der Leberzelle hervorbringt, wenn dieselbe gleichzeitig neue Nahrungsstoffe zugeführt erhält. Dabei habe ich nicht nur als Resultat erhalten, dass die Phosphorvergiftung jedesmal anders verläuft, sondern dass schon die unvergiftete Leberzelle je nach der Art der Ernährung ein anderes Aussehen annimmt. Schon die Nahrungsstoffe beeinflussen also die Zusammensetzung der Leberzelle, in die sie aufgenommen werden und entsprechend dem oben angeführten Satze eine Veränderung der morphologischen Structur. Weitere interessante Veränderungen wurden herbeigeführt durch die Exstirpation des Fettkörpers. Dieselbe wurde ursprünglich ausgeführt in der Absicht, die Möglichkeit eines Importes von Fett aus demselben in die Leber auszuschliessen, also sicher zu stellen, dass das nach der Phosphorvergiftung in der Leber gefundene Mehr an Fett, einem in ihr selbst sich abspielenden Process seine Entstehung verdanke. Aber bei der Ausführung dieser Versuche zeigte sich, dass die Exstirpation des Fettkörpers allein schon genügt, um die Leber zu einer Bildung von Fett zu veranlassen und in ihr Zustände zu erzeugen, welche gewisse Analogien mit denen der Phosphorvergiftung haben. Indem durch den Angriff, welchen der Organismus auf seinen Bestand an Fett erlitten hat, die Leber zur Bildung eines bestimmten Stoffes gedrängt wird, macht ihre Zelle eine gewisse Reihe von Veränderungen durch, welche, da sie das gleiche chemische Endresultat, die Fettbildung, herbeiführen, wie bei der Phosphorvergiftung, auch morphologisch ähnliche Stadien darstellen. Dabei zeigte sich auch hier die Verschiedenheit, welche die Ernährung bewirkte, je nachdem Kohlehydrat oder Eiweisskörper das Material der Ernährung bildeten, also je nach dem chemischen Ausgangspunkt des Processes zeigt sich ein völlig veränderter Ablauf der Vorgänge in der Zelle. Es bedarf keiner Auseinander-

setzung, welches Interesse es gewähren würde, wenn wir die hier angedeutete Parallele wirklich verfolgen könnten, wenn es uns gelänge, einerseits den Faden des Zusammenhanges der Bilder der Zelle an der Hand der chemischen Kräfte zu studiren oder andererseits den Verlauf der chemischen Processe mit Hülfe der morphologischen Veränderungen zu studiren. Angesichts der ausserordentlich vielen Fragen, die sich hierbei erheben, bin ich natürlich nicht viel weiter gelangt, als zunächst das Material für die Stellung eines solchen Problems zu liefern, und zwar trotzdem ich auch versucht habe, durch gleichzeitige chemische Untersuchung der Lebern weitere Anhaltspunkte zu gewinnen. Es konnten eben auch da nur die allergröbsten Thatsachen, die Zusammensetzung der gebildeten Fette und ihre Menge festgestellt werden.

1. Frühe Stadien der Phosphorvergiftung.

Methodik. Meine histologischen Untersuchungsmethoden weichen nicht sehr wesentlich ab von den von Ogata[1] und Frenkel[2] in ihren Arbeiten beschriebenen. Ich glaube insofern einen Fortschritt gegen die früheren Arbeiten gemacht zu haben, als ich lernte die zu einer experimentellen Reihe gehörigen Praeparate auf demselben Objectträger aufzukleben und sie somit einer völlig gleichmässigen Einwirkung aller Farbeflüssigkeiten auszusetzen. Es wurde die auf der histologischen Abtheilung vielfach geübte Färbung mit den vier Farbstoffen Haematoxylin, Nigrosin, Eosin und Safranin angewendet, weil sich durch das Studium der Einwirkung dieser Stoffe auf die verschiedensten Gewebe und unter dem Einflusse verschiedener Experimente herausgestellt hat, dass dieselben ganz bestimmte elective Eigenschaften besitzen. So färben sich die Kerne der rothen Blutkörperchen des Frosches, ebenso wie die Plasmosomen aller Epithelzellen mit Safranin, das Protoplasma des rothen Blutkörperchens und das Protoplasma junger Epithelzellen mit Eosin, das Protoplasma älterer Epithelzellen mit einer Mischfarbe von Eosin und Nigrosin, wobei bald das eine bald das andere vorwiegt, das Protoplasma der Wanderzellen und die Intercellularsubstanz des Bindegewebes mit Nigrosin, die Körnchen der eosinophilen Zellen sowie die Zymogenkörner der Drüsenzellen mit Eosin, die Kernmembran sowie die Karyosomen in allen Zellen mit Haematoxylin. Während aber eine Anzahl Kerne sich ausschliesslich mit dem letzteren

[1] Ogata, Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Secretion. *Dies Archiv* 1883.

[2] Frenkel, Nerv und Epithel im Froschlarvenschwanz. *Dies Archiv.* 1886.

Farbstoff färben, nehmen andere eine Mischfarbe von diesem und Eosin an. Es ist hier noch nicht der Ort auf alle Einzelheiten der Färbung einzugehen, es soll nur hervorgehoben werden, dass vorausgesetzt die Befolgung einer Anzahl kleiner Kunstgriffe und Vorsichtsmaassregeln, wie sie eine vielseitige Erfahrung mit den Farbstoffen lehrt und die sich schwer beschreiben lassen, man mit Sicherheit darauf rechnen kann, dass jede Classe von Elementen einen bestimmten Farbstoff sich auswählt. Wenn das bei einzelnen Individuen der Classe oder auch bei der grossen Mehrheit nicht der Fall ist, so ist das ein Zeichen, dass mit denselben eine chemische Veränderung vor sich gegangen ist. Dieses Zeichen findet man in der Regel bei genauerer Untersuchung durch eine Veränderung der Form, der Grösse des Ortes, der Zahl u. s. w. bestätigt. Die Tragweite dieser Farbereactionen muss man für sein Object erst bestimmen. Ich war in der Lage, aus den auf der histologischen Abtheilung gesammelten Erfahrungen über dieselben Vortheil ziehen zu können und konnte mir so ein Urtheil bilden, was die Färbungen in meinen Praeparaten im Allgemeinen bedeuten. Aber um zu wissen, welche Schlüsse ich aus den Veränderungen derselben ziehen dürfte, müsste ich erst bestimmen, in wie fern sie bei meinen experimentellen Eingriffen constant vorkamen und in wie fern sie von Formveränderungen der Kerne und des Protoplasma's begleitet wurden. Es ist selbstverständlich, dass es gestattet sein muss, aus der veränderten Färbung Rückschlüsse zu machen auf die experimentellen Eingriffe, wenn erst einmal die feste Verbindung beider constatirt ist, und dass man die Färbung als den Ausdruck einer gewissen chemischen Zusammensetzung ansehen darf, welche wieder eine bestimmte morphologische Anordnung hervorruft, wenn man diese drei Dinge immer vereinigt findet. Ich habe mir jedoch in dieser Abhandlung solche Rückschlüsse nur selten erlaubt, weil ich dieselbe mehr als eine Vorarbeit für eine künftige, allgemein gehaltene Deutung der Farbereactionen betrachte.

Zur Vergiftung bediente ich mich zuerst einfach des in Oel gelösten Phosphors. Da derselbe jedoch zu starke Entzündung des Verdauungskanals hervorrief, liess ich mir Pillen anfertigen, welche je $0 \cdot 1$ oder $0 \cdot 3^{mgr}$ Phosphor in Oel gelöst und in Gummi vertheilt enthielten. Von diesen wurde täglich eine gegeben, wobei weit geringere Localerscheinungen eintraten, die Allgemeinerscheinungen aber in Folge der besseren Resorption des Phosphors sich deutlicher ausprägten. Sehr sorgfältig wurde darauf geachtet, dass alle unter einander zu vergleichenden Frösche sich während der Dauer des Versuches in gleicher Temperatur und Feuchtigkeit befanden, da die Anpassung an Temperatur und Feuchtigkeit, wie aus den Untersuchungen Gaule's hervorgeht, die grössten Veränderungen in den Geweben des Frosches hervorruft.

Alle übrigen Bemerkungen über die Versuchsanordnung finden sich bei Besprechung der Versuche selbst.

Ich will hier zunächst den Befund in frühen Stadien schildern, als Ausgangspunkt der Betrachtung. Auf den ersten Blick erscheinen die Kerne nicht auffallend verändert. Man muss schon schärfer hinsehen und stärkere Vergrösserungen anwenden, um zu entdecken, dass ihre Form sehr unregelmässig geworden ist. Sie haben beulenähnliche Hervorragungen, oder Fortsätze, welche in das Protoplasma hineinragen (Fig. 1 a^1 und a^2). Der Rand des Kerns ist dicht besetzt mit Karyosomen, zwischen denen hyaline, bläschenähnliche Körperchen liegen. Grössere derartige Bläschen erfüllen auch die Hervortreibungen und Fortsätze des Kerns.

Oft sind die letzteren geöffnet und dann findet ein Heraustreten der den Kerninhalt bildenden Bläschen und Karyosomen in das Protoplasma statt (Fig. 1 a^1, Fig. 3 a^4 a^5 a^6, Fig. 5 a^3). Es ist schwer diese Fortsätze des Kerns, wie sie in Fig. 1 bei a^1, Fig. 3 a^5, Fig. 5 a^2 a^3 u. s. w. deutlich zu sehen sind, nicht für den Ausdruck von einer Art Sprossung des Kernes zu halten, herrührend von einer Vermehrung der den Kern bildenden Substanzen, und von einer Kraft, welche von dem Innern des Kernes aus nach aussen wirkt. Und wenn man weiter die Oeffnung dieses Fortsatzes und die Berührung der in ihm enthaltenen Gebilde mit dem Protoplasma sieht, so hat man den Eindruck als müsse dies der Ausdruck eines Platzens und Hervorquellens sein (Fig. 3 a^4 Fig. 5 a^3). Aber wie sich dies auch verhalte, zweifellos ist: „die Chromatinsubstanz ist vermehrt, die Kerne haben Fortsätze, die Kernmembran ist durchbrochen und der Kerninhalt mischt sich dem Protoplasma bei". Dieser Kerninhalt besteht aus zahlreichen, circumscripten Gebilden, hyalinen Bläschen und kleinen Körpern aus Chromatinsubstanz, die ich nach Ogata als Karyosomen bezeichne. Mit diesen zusammen bemerkt man auch aus dem Kern austretend ein Gebilde, welches sich im Innern mit Safranin gefärbt hat und welches dem Plasmosoma entsprechen würde (Fig. 3 a^4 und a^{14}). Aber dasselbe tritt nicht in der isolirten und scharf begrenzten Weise aus dem Kern wie im Pankreas. Es ist in der Regel in Verbindung mit zahlreichen Karyosomen, welche seinen Rand dicht besetzen (Fig. 3 a^4) und oft auch mit hyalinen Bläschen, (Fig. 3 a^5), so dass ein ganzer aus vielen einzelnen Somen gebildeter Körper entsteht. Auch die Karyosomen und hyalinen Bläschen gruppiren sich meist zu grösseren Gebilden, von sehr mannigfachen Formen, die zum Theil an eine Spindel erinnern (Fig. 3 b^1 und b^2) zum Theil etwas kettenartiges haben und häufig mit der Kernmembran auch nach der Entfernung von dem Kern einen Zusammenhang bewahren (vergl. Fig. 3 a^{14}, Fig. 4 b^1 und namentlich Fig. 5 a^3). So sieht man denn nicht nur durch die Oeffnung des Kernes eine nähere Berührung zwischen dem Kerninhalt und dem Proto-

plasma, sondern in dem letzteren zerstreut liegen Gebilde, welche durch ihre Färbung und theilweise durch den bewahrten Zusammenhang die Beziehung zum Kern verrathen (sämmtlich in den Figuren mit *b* bezeichnet). Das Schicksal dieser Gebilde ist vorerst noch ungewiss, jedoch scheint ihre Zahl und die ausserordentliche Verschiedenheit in Grösse und Zusammensetzung darauf hinzudeuten, dass dieses Schicksal ein mannigfaltiges sein werde. Das Protoplasma selbst besteht aus eigenthümlichen Körpern von verschiedener Grösse, welche sämmtlich eine Nigrosinfärbung angenommen haben, jedoch mehr oder weniger stark (vergl. namentlich Fig. 2 und 3). In dem Protoplasma der Leberzellen von unvergifteten Thieren finden sich solche Körper nur vereinzelt eingelagert. Bei genauerer Betrachtung zeigen viele dieser Körper eine Structur. Bei den grösseren ist sie unzweifelhaft (Fig. 2 $c^1 c^2 c^3$ und Fig. 3 sämmtliche *c*). Sie besteht in einer Zusammensetzung aus mehreren schalenförmigen Schichten, ganz ähnlich den Nebenkernen des pilocarpinisirten Pankreas, wie sie Ogata beschrieben hat. Aber es fehlt, wohlgemerkt, die Färbung, die die Nebenkerne auszeichnet. Diese hier vorhandenen Gebilde heben sich nur wenig durch die Färbung aus dem übrigen Protoplasma heraus, manchmal enthalten sie eine Nuance mehr, manchmal eine Nuance weniger Nigrosin als die umgebenden kleineren Körper. Einzelne jedoch sind durch etwas besonders ausgezeichnet, nämlich durch Chromatinkörnchen, welche sie enthalten. Dieselben sitzen jedesmal dem Contour, der eine Schicht gegen die andere abgrenzt, auf, und sie verrathen einen Zusammenhang dieser Gebilde mit jenen anderen oben geschilderten, welche aus dem Kerne hervorgegangen und in dem Protoplasma zerstreut sind. Der Vergleich der in den Fig. mit *b* und mit *c* bezeichneten Gebilde wird dies am besten deutlich machen. Entstehen sie vielleicht aus diesen, und sind die Körnchen von Chromatinsubstanz die letzten Reste des Kernes, die ihnen anhaften?

Das erscheint nicht unwahrscheinlich auch bei einer genaueren Vergleichung. Die Figuren zeigen, wie viel Aehnlichkeit zwischen den beiderlei Arten von Gebilden vorhanden ist, allerdings auch die Differenz in der Färbung. Diese letztere kann man sich nur erklären durch eine Veränderung in der chemischen Natur, welche die aus dem Kerne hervorgehenden Gebilde erleiden, wenn sie aus dem Kerne in das Protoplasma übertreten.

Wir sind jetzt an einen Punkt gekommen, wo es nothwendig wird, sich über die Deutung der gesehenen Bilder eine zusammenhängende Vorstellung zu machen. Es erscheint jetzt sichergestellt, dass den Kern fortwährend Gebilde verlassen, welche in das Protoplasma eingelagert werden. Der Vergleich der Gebilde, die sich hier finden, und die wir in drei Classen theilen können, die auf den Abbildungen mit *b*, *c* und *d* unterschieden sind,

lässt einen inneren Zusammenhang derselben erkennen. Die Gebilde *b* sind kurz vorher aus dem Kern hervorgegangen und verrathen durch ihre Färbung, dass sie die Substanzen des Kerns noch enthalten. Den Gebilden *c* ist diese Färbung verloren gegangen, sie haben eine chemische Umwandlung erlitten, sei es unter dem Einfluss veränderter Reaction, sei es unter dem Einfluss veränderter Sauerstoffspannung, die sie im Protoplasma finden. Diese Umwandlung geht nicht auf einmal, sie geht nach und nach vor sich und deshalb zeigen Uebergangsformen, welche theilweise noch die Beschaffenheit von *b*, theilweise die von *c* zeigen, den Zusammenhang beider deutlich an. Das genauere Studium von *c* ergiebt, wie die schalenförmige Structur, welche sich in ihnen entwickelt (Fig. 2 c^1, Fig. 3 $c^1 c^5$ u. s. w.), zu einer Ausbildung von kleineren Gebilden in ihrem Innern führen, die dann heraustreten und die das Protoplasma erfüllende dritte Classe *d* bilden. Es entstehen also die Gebilde *d* im Innern von *c* und werden frei, indem sich *c* allmählich bei ihrer Bildung erschöpft. Es stammen also sich im Protoplasma findende Gebilde aus dem Kern, sie sind in diesem entwickelt. Das Protoplasma ist aus den vom Kern ausgewanderten Gebilden entstanden. Gilt dieses Factum nur für die Phosphorleber oder hat es eine allgemeinere Bedeutung, auch für die normale Leber, für die Zellen überhaupt? Um diese Frage discutiren zu können, muss ich zunächst aufmerksam machen auf die Analogie, welche dieser Vorgang darbietet mit der Zellerneuerung bei der Secretion des Pankreas, wie sie Ogata beschrieben hat. Dort wandert aus dem Kern das Plasmosoma aus und entwickelt sich im Protoplasma zu dem Nebenkern, zwischen dessen Blättern sich dann die Zymogenkörner ausbilden. Und die Zymogenkörner werden zum Protoplasma der jungen Zelle. Hier wie dort geht also das Protoplasma aus einem aus dem Kern ausgewanderten Gebilde hervor, und zwar durch Vorgänge, die einander ausserordentlich ähnlich sind. Auch bei dem Pankreas haben wir eine successive Aenderung der Färbung in den verschiedenen Stadien der Entwickelung, hindeutend auf eine sich mit der morphologischen gleichzeitig vollziehende chemische Umwandlung. Aber es ist ein wesentlicher Unterschied. Was bei dem Pankreas aus dem Plasmosoma wird, ist das Protoplasma einer neuen anderen Zelle, und dementsprechend bildet sich auch schliesslich die Substanz des Kernes aus demselben. Hier in der Leber gehen die Gebilde in das Protoplasma der alten Zelle über, der alte Kern geht nicht zu Grunde, es bildet sich kein neuer Kern, es wird nur das Protoplasma erneut. Der Vorgang erscheint als ein partieller von dem, was im Pankreas geschieht, er erscheint wesentlich einfacher; wir werden später sehen, dass er eigentlich complicirter ist. Uebrigens wissen wir aus der Abhandlung von Ogata, dass es dort auch gehen kann wie in der Leber, dass das auswandernde Plasmosoma keine ganze neue Zelle

bildet, sondern nur zur partiellen Erneuerung des Protoplasma's der alten verwendet wird, und andererseits zeigen meine Abbildungen von der Leber, dass es hier und da an den Gebilden *b* auch zu Bildungen von einzelnen Chromatinkörnchen, also zur Anlage eines neuen Kerns kommt.

Das Hervorgehen des Protoplasma's aus dem Kern schien mir demnach auf einer allgemeinen Basis zu beruhen, und ich fasste zunächst die Möglichkeit in's Auge, dass bei der Leberzelle normal derselbe Process der totalen Zellerneuerung stattfinde, wie im Pankreas. Das geeignetste Hülfsmittel, um dieselbe zu studiren, schien die Pilocarpinvergiftung, und ich untersuchte demnach Lebern von Fröschen, welche mit 4 ^{mgrm} Pilocarpin vergiftet waren. Die Resultate werden am besten durch die Figg. 7 bis 13 veranschaulicht. Das Plasmosoma[1] erscheint ebenso deutlich wie im Pankreas, auch seine Auswanderung ist vollkommen klar (Figg. 7 bis 9 und Fig. 10). Die Figg. 12 und 13 zeigen dann auch das freigewordene Plasmosoma und den Rand desselben dicht besetzt mit kleinen Karyosomen. Soweit verhält sich dasselbe ähnlich wie im Pankreas. Aber man sucht vergeblich nach den weiteren Entwickelungsstadien, nach den Nebenkernen und den daraus entstehenden jungen Zellen. Diese fehlen.

Die Leberzelle findet sich in der That nicht in der Lage, sich fortwährend erneuern zu müssen, wie die Pankreaszelle, weil sie ja nicht sich durch die Bildung der Zymogenkörner zu erschöpfen hat, wie diese. Wir können uns ihre Thätigkeit vielmehr als eine allmähliche Umwandlung der von ihr aufgenommenen Stoffe denken. Da das Protoplasma, wie wir aus der vorausgehenden Darstellung ersehen, fortwährend von dem Kern ausgebildet wird, so können wir uns den Weg dieser Stoffe etwa so vorstellen, dass das der Leber zugeführte Ernährungsmaterial dem Kern zugeführt und von ihm an das Protoplasma wieder abgegeben wird, und damit könnte eine fortwährende unmerkliche Erneuerung der Zelle verbunden sein. Aber schon in dem vorliegenden Fall sehen wir, wie es dabei zu morphologischen Veränderungen erheblicher Art kommt, wie Protoplasma und Kern ihre Structur ändern, sobald ein heterogener Stoff, der Phosphor, in die Zelle aufgenommen wird. Nun kann ja die dabei beobachtete Auflösung des Kerns in einzelne Gebilde so weit gehen, dass er ganz zerfällt, und in der That verlieren viele Zellen auf diese Weise ihren Kern. Dann muss es eben doch zu einer Neubildung kommen. Es scheint, dass in solchen Fällen

[1] Die Plasmosomen der Leberzellen und ihre Auswanderung sind auch schon beschrieben worden in der vor Kurzem erschienenen Abhandlung von H. Baum, „Zur Lehre von der Structur und Physiologie der Leberzellen" enthalten in den *Mittheilungen aus dem physiologischen und histologischen Laboratorium von Ellenberger.* — Separatabdruck aus dem *Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1884.*

es zu einer Neubildung des Kernes kommen kann, ohne dass die ganze Zelle sich erneut. Diese Neubildung geht immer aus von Bruchtheilen des alten Kernes, genauer bezeichnet von besonderen Gebilden, die sich von dem Randtheil des alten Kernes losgelöst haben und die dem entsprechen, was Gaule in seinem Strassburger Vortrag als Karyozoen bezeichnet hat. Diese Gebilde sind unregelmässig geformt bei der Phosphorvergiftung (Fig. 14—16), viel regelmässiger und typischer bei der Pilocarpinvergiftung, wie sie in Fig. 43—48 dargestellt ist. Diese Karyozoen sind nicht bloss im Stande, in derselben Zelle den Anstoss zur Neubildung des Kernes zu geben, sie sind offenbar auch mit der Fähigkeit der Ortsbewegung begabt und wandern in andere kernlose Zellen hinüber. Manchmal sieht man von einem Kern, der zerfällt, eine ganze Anzahl ausgehen, die nach verschiedenen Richtungen sich vertheilen, und durch die verschiedene Entfernung, in der sie sich von dem gemeinschaftlichen Centrum befinden, und durch die kleinen Chromatinkörnchen, die von ihnen aus gewissermaassen als Spuren zu demselben hinleiten, verrathen, dass sie sich bewegt haben müssen. Ueber die Art, wie die Karyozoen sich bei der Neubildung der Kerne verhalten, geben die Figg. 46—48 auch Auskunft. Es scheinen ihrer zwei und auch manchmal mehrere sich zu vereinigen, und sie scheinen die Anzahl der im Protoplasma vorhandenen Körper gewissermaassen zu umspinnen, indem sie Fäden hinter sich ausziehen und Chromatinkörnchen zurücklassen. Man muss sich dabei wohl vorstellen, dass sie vielleicht eine Art fermentativer Thätigkeit auf die von ihnen umsponnenen Protoplasmakörper ausüben, indem diese selbst ja aus dem Kern hervorgegangen, unter dem Einfluss der Fermente die in ihnen ursprünglich vorhanden gewesenen Bestandtheile des Nuclein regeneriren und so an dem Aufbau des neuen Kerns theilnehmen.

Der Sinn dieses ganzen Vorgangs würde dann der sein, dass wenn in einer Zelle durch den völligen Zerfall des Kernes eine Unterbrechung der Thätigkeit herbeigeführt wird, der abgerissene Faden wieder angeknüpft werden kann, indem von einer anderen Zelle Bestandtheile des Kernes sich loslösen, als besondere morphologische Gebilde hinüberwandern und die entsprechenden Fermente, die zur Wiederherstellung des Kernes führen, übertragen. Je stürmischer die ganze Thätigkeit verläuft, je rascher der Kern immer die Elemente des Protoplasma's hergiebt, desto grösser ist die Gefahr des Abreissens des Fadens, d. h. des Zerfalls des Kernes. Den völligen Zerfall auch des Protoplasma's, also die gänzliche Erneuerung der Zelle, habe ich in diesen Stadien der Vergiftung noch nicht gesehen, hierüber sehe man den Bericht der späteren Stadien. Um den Zusammenhang zu verstehen, der zwischen der Vergiftung und den eben geschilderten Erscheinungen besteht, wollen wir auch einmal die chemischen Veränderungen in's Auge fassen.

2. Chemische Befunde nach der Phosphorvergiftung.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Leber sich unter dem Einfluss der Phosphorvergiftung bedeutend vergrössert. Ich will zunächst einige Zahlen anführen, welche ein exacteres Maass dieser Vergrösserung in meinen Versuchen geben. Um alle meine Zahlen vergleichbar zu machen, habe ich dieselben auf 100 grm Frosch ausgerechnet; ich setze zur Controle die Originalzahlen in Klammern bei. Will man die Zahlen pro Kilo Frosch haben, braucht man nur das Komma um eine Stelle zu versetzen. Bei diesen Versuchen ist die Ernährung der Frösche mitberücksichtigt. Die Wichtigkeit dieses Umstandes wird sich aus dem folgenden Capitel ergeben. Es waren also alle Frösche dieser Versuchsreihe während vier Tagen gleich ernährt, gleicher Temperatur und gleicher Feuchtigkeit ausgesetzt.

Ernährung.	Unvergiftet.	Phosphorvergiftung. 4 Tage. 3 T. tägl. 0·2 mgrm, letzten Tag 0·4 mgrm.
Nichts.	3 Frösche, 102 grm Gesammtgew.	3 Frösche, 135 grm Gesammtgew.
	Lebergewicht (2·69) 2·63	(5·70) 4·22
	Verhältniss 1 : 1·63.	
Zucker.	3 Frösche, 98 grm Gesammtgew.	2 Frösche, 98 grm Gesammtgew.
	Lebergewicht (2·37) 2·41	(3·24) 3·33
	Verhältniss 1 : 1·38.	
Pepton.	3 Frösche, 120 grm Gesammtgew.	3 Frösche, 168 grm Gesammtgew.
	Lebergewicht (2·75) 2·27	(6·05) 3.60
	Verhältniss 1 : 1·59.	

Das Lebergewicht ist in 4 Tagen stets um mehr als $^1/_3$, bei den gar nicht ernährten Fröschen um beinahe $^2/_3$ gestiegen. Ich will hier gleich eine Tabelle beifügen, welche erst bei dem Lesen des Abschnittes über die Beziehung der Leber zum Gesammtstoffwechsel völlig verstanden werden kann, welche aber schon hierher gehört, weil sie zeigt, wie das Gewicht der Leber noch weit mehr steigt bei Thieren, deren Fettkörper exstirpirt ist.

Ernährung.	Unvergiftet.	Fettkörperexstirpation und Phosphorvergiftung wie im vorigen Versuch.
Nichts.	3 Frösche 102 grm	3 Frösche 130 grm
	Lebergewicht (2·69) 2·63	(6·57) 5·05
	Steigerung 1 : 1·91.	
Zucker.	3 Frösche 98 grm	3 Frösche 110 grm
	Lebergewicht (2·37) 2·41	(3·75) 3·41
	Steigerung 1 : 1·41.	
Pepton.	3 Frösche 120 grm	3 Frösche 120 grm
	Lebergewicht (2·75) 2·27	(7·2) 6·00
	Steigerung 1 : 2·64.	

Hier zeigt sich also, wie die Leber in 4 Tagen auf mehr als das Doppelte ihres ursprünglichen Gewichtes anschwellen kann. Von dieser gewaltigen Zunahme an Stoffen interessirt uns vor allen Dingen die Vermehrung des Fettes, weil ja die Pathologen eine solche als wesentliches Symptom der Phosphorvergiftung längst constatirt haben. Ich gebe hier die Zahlen für den Gesammtfettgehalt (Cholesterin, Lecithin, Neutralfett und Fettsäuren) der Lebern, deren Gewicht oben angegeben wurde.

Auf 100 grm Frosch:

Ernährung.	Unvergiftet.	Phosphorvergiftung.	Vergiftung und Fettkörperexstirpation.
Nichts.	(0·080) 0·078	(0·220) 0·160	(0·335) 0·259
	Steigerung 1 : 2·05	1 : 3·30.	
Zucker.	(0·088) 0·089	(0·184) 0·187	(0·168) 0·154
	Steigerung 1 : 2·10	1 : 1·73.	
Pepton.	(0·125) 0·104	(0·291) 0·173	(0·453) 0·375
	Steigerung 1 : 1·66	1 : 3·60.	

Schon die Zahlen der Steigerung beweisen, dass nicht nur die absolute Fettmenge zugenommen hat, sondern dass auch die Lebern relativ fettreicher geworden sind. Die Steigerung des Fettes ist grösser, als die des Gesammtgewichtes. Um dies ganz deutlich zu machen, will ich das Fett in Procenten des Lebergewichtes angeben.

Auf 100 grm Leber:

Ernährung.	Unvergiftet.	Phosphor-vergiftung.	Phosphorvergiftung u. Fettkörperexstirpation.
Nichts.	3·0	3·9	5·1
Zucker.	3·7	5·7	4·5
Pepton.	4·5	4·8	6·3

Man sieht ferner, dass mit einziger Ausnahme des mit Zucker ernährten Frosches die Lebern nach Exstirpation des Fettkörpers noch fettreicher werden, als durch die Phosphorvergiftung allein. Die Exstirpation hatte den Zweck, den Transport von Fett aus dem Fettkörper in die Leber zu verhindern und so zu constatiren, dass es sich wirklich um eine Bildung von Fett in der Leber handle. Das Resultat der Versuche mit Fettkörperexstirpation erscheint so wichtig, dass es in einem besonderen Abschnitt besprochen werden soll.

Ich will nun zunächst mit diesen Resultaten der Analyse die histologischen Bilder in Parallele stellen.

Die Vergrösserung der Gesammtleber könnte erzielt werden durch eine proportionale Vergrösserung der einzelnen Zellen oder durch eine Vermehrung der Zellen oder durch Beides. Zweifellos sind die Zellen der Phos-

phorleber vergrössert gegenüber der normalen Leber, aber schwerlich in dem Verhältniss, dass hierdurch allein die Gesammtvergrösserung erklärt werden könne. Es würde einer grossen Anzahl von Messungen bedürfen, um über diesen Punkt sich mit Sicherheit auszusprechen; ich habe diese nicht gemacht und gebe nur dem allgemeinen Eindruck, den die Praeparate auf mich gemacht, Worte. Wenn eine Zellvermehrung stattfindet, so geschieht diese nicht durch indirecte Kerntheilung, denn diese ist äusserst selten. Ich habe sie einige Male am Rande der Leber und an den Gefässen gesehen, in sicher constatirten Leberzellen, bei der Phosphorvergiftung, nie. Die in dem vorigen Abschnitt beschriebenen Vorgänge an den Kernen lassen die Möglichkeit einer anderen Vermehrung der Zellen vermuthen, wovon später mehr. Mich interessirte zunächst das Auftreten des Fettes in dem Protoplasma der Leberzellen. Zu meinem Erstaunen boten dieselben keineswegs das oft beschriebene Aussehen der fettigen Degeneration dar. Die kleineren und grösseren Fetttröpfchen sind in dem Protoplasma meiner Praeparate der Phosphorleber nicht zu finden. Erst als ich Stückchen dieser Lebern nach der gewöhnlichen Methode untersuchte, d. h. die Zellen in 0·6 procentiger NaCl-Lösung absterben liess, traten die Fetttröpfchen auf und wurden noch um Vieles deutlicher und zahlreicher, als ich die Zellen mit verdünnter Essigsäure behandelte.[1] Ich vermuthete daher, dass das Fett im Protoplasma an eine Substanz gebunden sein müsse, welche durch Säure und beim Absterben (hier auch vielleicht durch Säurebildung) zerstört werde; mit anderen Worten, ich vermuthete, dass das Fett in jenen eigenthümlichen, das Protoplasma der Zellen der Phosphorleber bildenden Körpern (*c* und *d* der Figuren) enthalten sei und erst nach Zerstörung dieser Körper durch Säure oder Absterben in Gestalt von Tropfen auftrete. Meine Vermuthung fiel ferner auf das Lecithin, als den Körper, der die Beziehung zwischen diesen Gebilden und dem Fett herstelle, da ja das Lecithin gegen Säuren so sehr empfindlich ist und wir nach dem Beispiel der rothen und weissen Blutkörperchen Grund haben, es als einen Stromabestandtheil überall zu suchen.

Ich bestimmte daher den Lecithingehalt aller hier in Betracht gezogenen Lebern und kam zu folgenden Resultaten:

Auf 100 grm Frosch:

Ernährung.	Unvergiftet.	Phosphorvergiftung.
Nichts.	Lecithin (0·006) 0·006	(0·096) 0·070
Zucker.	Spur Spur	(0·093) 0·094
Pepton.	(0·056) 0·046	(0·173) 0·103

[1] Die Pathologen wenden gewöhnlich ein Gemisch von Osmiumsäure mit Essigsäure an, oder die erstere Säure nach vorheriger Einwirkung der letzteren, um das Fett deutlich zu machen.

Diese Zahlen zeigen, wie ausserordentlich der Lecithingehalt der Leber bei der Phosphorvergiftung steigt. Es wird gut sein, gleich hinzuzufügen, welchen Antheil am Gesammtfett das Lecithin hat.

Auf 100 grm Fett:

Ernährung.	Unvergiftet.	Phosphorvergiftung.
Nichts.	7	43
Zucker.	Nichts.	50
Pepton.	43	59

Man sieht daraus, dass nicht nur das Lecithin steigt, sondern man sieht auch daraus, dass bei der Phosphorvergiftung die Hälfte und mehr des Gesammtfettes in Form von Lecithin vorhanden ist. Die Zahlen verrathen auch einen sehr merkwürdigen Einfluss der Ernährung auf den Lecithingehalt, wovon später die Rede sein wird. Zunächst muss man diese Steigerung des Lecithingehaltes einmal den histologischen Thatsachen gegenüberstellen. Es ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich, dass das Lecithin den in das Protoplasma eingelagerten Gebilden angehöre. 1. Diese Gebilde treten bei der Phosphorleber auf, wo der Lecithingehalt so sehr gesteigert ist, und fehlen in der Leber des unvergifteten Thieres in der Regel. Eine Ausnahme macht die Leber der mit Pepton ernährten Frösche, in der der Lecithingehalt auch nicht unbeträchtlich ist, und wenn wir im Voraus einen Blick auf die Abbildung der Peptonleber (Fig. 22) werfen, so sehen wir, dass in ihrem Protoplasma ähnliche, wenn auch nicht identische Gebilde, wie in der Phosphorleber, auftreten. 2. Durch Säurewirkung werden diese Gebilde zerstört und es treten an ihrer Stelle Fetttröpfchen auf — durch Säure aber wird auch das Lecithin zerstört und es wird dabei Fett frei. 3. Wenn das Lecithin nicht an jene Gebilde geknüpft wäre, würde es schwerlich seinen Platz im Protoplasma finden; dann wäre aber auch unverständlich, wie das übrige Fett dort seinen Platz fände.

Acceptiren wir dagegen die Hypothese, dass das Lecithin und durch seine Vermittelung auch das übrige Fett an die Gebilde *c* und *d* geknüpft sind, so gestalten sich die Verhältnisse sehr einfach. Die Körper gehen hervor aus *b*; diese letzteren enthalten noch Chromatinsubstanz und stammen aus dem Kern. Ein Blick auf die Praeparate zeigt, wie sehr die Chromatinsubstanz vermehrt ist. Nun wissen wir zwar nicht, ob die nur histologisch charakterisirte Chromatinsubstanz mit dem nur chemisch charakterisirten Nucleïn identisch ist, aber jedenfalls dürfen wir doch eine so innige Beziehung beider annehmen, dass die Vermehrung des einen eine Vermehrung des anderen bedingt. Das Nucleïn ist aber die phosphorreichste Substanz der Zelle. Die allgemeine Erfahrung lehrt, dass die Vermehrung des Phosphorgehaltes der Leber der Ausgangspunkt der Veränderungen der Leber ist; unsere specielle Erfahrung lehrt hier, dass die Ver-

mehrung des Nucleïns der Ausgangspunkt der Veränderungen der Zellen ist. Was liegt näher, als anzunehmen, dass beides identisch ist, dass der Phosphor in die phosphorreichste Substanz der Zelle, in das Nucleïn, aufgenommen wird und von da aus alle weiteren Vorgänge anregt. Aber diese weiteren Vorgänge kennen wir, sie bestehen darin, dass fortwährend Gebilde aus dem Kern herausgehen. Natürlich, wenn der Kern Phosphor aufnimmt, so muss Nucleïn gebildet werden, und das kann nur geschehen, indem es wächst und neue Theile bildet. Da aber dieses Wachsthum nicht in's Unendliche geschehen kann, so müssen sich die Theile von ihm loslösen und dann gelangen sie in's Protoplasma. Dort aber verlieren sie die eigenthümliche Beschaffenheit, die sie im Kern hatten, d. h. sie verlieren das Nucleïn, der Phosphor geht in eine andere Substanz über, eben in das Lecithin. Diese Umwandlung verräth sich durch den Verlust der Färbbarkeit. Der Phosphor würde auf diese Weise aus dem Kern in das Protoplasma übergeführt worden sein und nunmehr in anderer Bindung einen Bestandtheil der in dem Protoplasma vorhandenen Körper bilden. Auch diese zerfallen, wie in dem ersten Abschnitt geschildert wurde, in kleinere Gebilde, und es ist nicht unmöglich, dass aus diesen das Fett hervorgeht. Wir hätten dann anzunehmen, dass schliesslich der Phosphor sich ganz von der organischen Substanz abspaltet und als phosphorsaures Salz etwa in den Zellsaft übergeht. Von diesem Standpunkt aus betrachtet erscheint die Thätigkeit der Leberzelle als eine fortwährende Ausscheidung des Phosphors. Die Aufnahme des Phosphors in dieselbe bewirkt eine Vermehrung des Nucleïns. Diese Vermehrung des Nucleïns führt zu einem Heraustreten des Kerninhaltes in das Protoplasma und zu einem Zerfall zuerst des Nucleïns, dann des Lecithins, und zur schliesslichen Abspaltung des Phosphors. Wie die einzelnen chemischen Umwandlungen hierbei sind, an welcher Stelle die Oxydation des Phosphors stattfindet, bleibt uns freilich vorerst noch dunkel, aber wir sehen, wie innig hier der Chemismus mit der Morphologie der Zelle verbunden ist. Wir können uns so ausdrücken: Um die gestellte chemische Aufgabe zu lösen, muss die Zelle eine Reihe morphologischer Veränderungen durchmachen; wir können auch sagen: Die Aufnahme des Phosphors bedingt eine Störung in dem Leben der Zelle, dem sie sich durch Umformungen anpassen muss. Bei dieser Umformung kann es dazu kommen, dass der Faden abreisst, er kann dann von anderen Zellen aus wieder angeknüpft werden; es kann, wenn die Vergiftung weiter geht, wie wir später sehen werden, dann zu ganz anderen Erscheinungen kommen.

[1] In Bezug auf den Chemismus ist auch interessant, dass die Phosphorvergiftung den Glykogengehalt der Leber vernichtet. Auch bei Zuckerernährung enthalten die vergifteten Lebern gar nichts oder nur Spuren von Glykogen.

3. Veränderung der Leber bei verschiedener Ernährung.

Wie in der Einleitung bemerkt, wurden die Versuche mit verschiedener Ernährung der Leber zunächst als Variationen der Phosphorvergiftung angestellt. Statt nur auf hungernde, sollte der Phosphor auch auf ernährte Thiere einwirken, um zu sehen, wie dann die Veränderungen der Leber sich gestalten würden. Es war daher geboten die Verhältnisse für alle Frösche gleich herzustellen.

Die Unterschiede, welche die Leberzellen danach darbieten sind ausserordentlich gross. Zunächst ist die Grösse der einzelnen Zellen eine verschiedene und namentlich sind die Zellen der Zuckerleber (ich will die drei verschiedenen Praeparate der Kürze halber als Zuckerleber, Peptonleber, Wasserleber unterscheiden) grösser, als die der beiden anderen. Sodann ist der Gesammtfarbenton ein anderer. Das rührt nicht von einem zufälligen Verhalten der Färbung her, denn um dieses auszuschliessen wurden die Praeparate, wie in der Methodik beschrieben, auf demselben Objectträger gefärbt, und immer wiederholte Färbungen ergaben dasselbe Resultat. Es muss sich hier also um verschiedene Verwandtschaften handeln, die die Substanzen der Lebern auf die Farbstoffe ausüben, und es zeichnet sich demnach die Zuckerleber, durch den Reichthum an eosinophiler Substanz, die Peptonleber durch den Reichthum an nigrosinophiler Substanz aus, während die Wasserleber eine Mischung von beiden zeigt. Ebenso wie die Zellen als Ganzes, färben sich auch die Kerne verschieden; die der Zuckerleber sind vorzugsweise mit Safranin gefärbt, die der Peptonleber mit Haematoxylin, während die der Wasserleber eine Mischung von beiden darstellen. Man wird sich also zunächst an den Gedanken gewöhnen müssen, dass die chemische Zusammensetzung der Zelle bei verschiedener Ernährung eine verschiedene ist. Indessen hat es damit sein Bewenden nicht, auch die Structuren der Zelle sind verschieden. In der Zuckerleber befinden sich um den Kern, der wie in den anderen Lebern im peripheren Theile der Zelle liegt, helle Räume, in denen man nur die Andeutung eines Netzwerkes von feinen Fäden, die grosse Maschen umschliessen, wahrnimmt. Gegen den inneren Rand der Zelle findet sich eine dichte Anhäufung von Protoplasma mit netzartiger Structur und in dasselbe eingebettet zahlreiche eosinophile Körper von verschiedener Grösse. In der Peptonleber fehlt diese Verschiedenheit der inneren und äusseren Zone der Zelle, das Protoplasma ist in allen Theilen von gleicher und zwar ziemlich dichter Beschaffenheit, in dem in eine feinkörnige leicht nigrosinophile Grundmasse grössere, ovale Körper eingebettet sind, die bald etwas mehr Eosin bald etwas mehr Nigrosin aufnehmen als der Grund. In der Wasserleber ist das Protoplasma lockerer, die in dasselbe eingeschlossenen Körper sind nicht

so regelmässig und gleichartig bei der Peptonleber, ähneln jedoch im Ganzen der letzteren. Die Abbildungen geben übrigens über diese Verschiedenheiten eine bessere Auskunft, als es die Beschreibung thun kann. Man wird sich demnach dies Verhältniss zunächst einmal so zurecht zu legen haben, dass die Zelle, wenn ihr eine verschiedene chemische Aufgabe zufällt, das eine Mal die Verarbeitung des zugeführten Peptons, das andere Mal der Kohlehydrate, auch einen anderen Apparat aufbauen muss, d. h. dass sie einer anderen Structur bedarf. Bei dem gegenwärtigen Stand unserer chemischen Kenntniss ist es leider nicht möglich, den Zusammenhang zwischen dieser Structur und dem Chemismus der Zelle aufzufinden. Doch will ich diejenigen Anhaltspunkte, die sich ergeben, hervorheben. Zunächst wird der Reichthum an Glykogen, welchen nach der bereits oben erwähnten chemischen Untersuchung die Zuckerleber zeigt, in Zusammenhang zu bringen sein mit den in das Protoplasma des centralen Theiles der Zelle eingelagerten eosinophilen Körpern. (Siehe die Zahlen unten in der Tabelle).

Man weiss, dass das Glykogen sich in solchen Körpermikrosomen ablagert, diese Körper sind hier in der glykogenreichen Leber vorhanden, in den anderen glykogenarmen fehlen sie, also dürfen wir wohl annehmen, dass dieses Structurelement dem Glykogen seine Entstehung verdankt. Wir dürfen dann auch weiter schliessen, dass das nigrosinophile netzförmig angeordnete Protoplasma in dem centralen Theile der Zelle, in welches diese Glykogenkörper eingelagert sind, etwas mit ihnen zu thun habe.

Ich habe ferner bei diesen Fröschen auch den Fettgehalt der Lebern, bez. die Menge des in den Alkoholaetherextracten vorhandenen Cholesterins, Lecithins und Neutralfettes untersucht.[1] Die Zahlen sind die folgenden.

	Wasserleber.	Zuckerleber.	Peptonleber.
Gewicht der Leber pro 110 grm Frosch	2·69	2·370	3·69
Glykogengehalt	0·078	0·315	0·120
Glykogengehalt in Proc. des Lebergew.	2·9 Proc.	13·3 Proc.	4·3 Proc.
Cholesterin	(0·005) 0·005	Spur	(0·024) 0·020
Lecithin	(0·006) 0·006	Spur	(0·056) 0·046
Fett	(0·075) 0·076	(0·088) 0·089	(0·045) 0·037

Die Wasser- und die Zuckerlebern haben demnach fast gleichen Gehalt an Gesammtfett und dieses besteht bei der Zuckerleber ausschliesslich aus

[1] Einige bei dem Zerfall der Kerne auftretende Besonderheiten, auf die hier noch nicht näher eingegangen werden kann, veranlassten mich, Hrn. Dr. Stolnikow auf die Möglichkeit aufmerksam zu machen, dass sich ein fetthaltiger Körper bilde, in dem der Schwefel eine ähnliche Rolle spiele, wie der Phosphor im Lecithin. Die Untersuchung der Alkoholaetherauszüge führte in der That zur Entdeckung eines S-haltigen Körpers, der seitdem von Drechsel (*Berichte der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften.* 1886) als Jecorin beschrieben worden ist. Gaule.

Neutralfett. Die Peptonleber ist fettreicher und namentlich ist sie reicher an Cholesterin und Lecithin. In dem Reichthume an dem letzteren Stoffe gleicht sie den im ersten Abschnitte beschriebenen Lebern nach Phosphorvergiftung und es muss dies dazu führen auch das histologische Bild beider Leberarten in eine gewisse Beziehung zu einander zu bringen. In der That finden sich im Protoplasma beider, wie der Vergleich der Figg. 1—6 u. 22 zeigt, die ovalen, etwas glänzenden und geschichteten Körper eingelagert, die in Figg. 1—6 mit *b* u. *c* bezeichnet sind. Es ist daher nicht ungerechtfertigt zu vermuthen, dass diese Gebilde etwas mit dem Lecithinreichthume zu thun haben. Wie aus der Schilderung des ersten Abschnittes hervorgeht, besteht ferner für sie die Wahrscheinlichkeit, dass sie aus dem Kerne hervorgehen. Neben der Illustration des allgemeinen Satzes, dass das Aussehen der Zelle stets der Ausdruck ihrer chemischen Zusammensetzung sei, dürfte als verwerthbares Ergebniss dieses Abschnittes gewonnen sein, dass Gebilde wie in Fig. 14 auf einen Glykogenreichthum, Gebilde wie in Fig. 22 auf einen Lecithinreichthum der Zelle schliessen lassen.

3. Von der Exstirpation des Fettkörpers.

Die Exstirpation des Fettkörpers wurde ursprünglich nur als eine Variation der Phosphorvergiftung ausgeführt, um sicher zu sein, dass das Fett, welches sich bei ihr in der Leber findet, wirklich in dieser letzteren gebildet werde. Die Folgen dieser Operation beanspruchen aber ein Interesse für sich, das hier gewürdigt werden soll. Die Operation selbst ist eine sehr leichte, es wird an der Wurzel des Fettkörpers derselbe umschnürt, dann abgetragen, die Wunden desinficirt und die Bauchdecken sorgfältig vernäht. Dieselbe verläuft beinahe ganz reactionslos, man muss natürlich für die grösste Reinlichkeit bei den operirten Thieren sorgen. Da von vornherein zu erwarten war, dass die Veränderungen in der Leber sich verschieden gestalten würden, je nach der Art der Ernährung, so wurden dieselben Variationen der Ernährung hergestellt, die im vorigen Abschnitte beschrieben sind. Von den erhaltenen Praeparaten sind die Figuren 13, Wasserleber, 14 bis 16, Zuckerleber, 17 bis 19, Peptonleber angefertigt. Diese Praeparate zeigen zunächst einige der charakteristischen Eigenschaften, welche durch die Ernährung bedingt werden, so die Einlagerung der eosinophilen Körper in der Zuckerleber, die der nigrosinophilen Körper in der Peptonleber; allerdings sind die letzteren weniger gross, weniger regelmässig geformt als in der normalen Peptonleber, doch zeigen die grösseren davon die charakteristische Schichtung. In allen Praeparaten zeigt sich jedoch deutlich, dass neben der Ernährung hier ein mächtiger, anderer Einfluss die Zellen verändert hat. Dieser hat zunächst in allen drei Lebern zwei

hauptsächliche Veränderungen hervorgerufen, die eine im Protoplasma, die andere in den Kernen. Das Protoplasma enthält in allen drei Lebern grosse helle Räume, meist in der peripheren Zone der Zelle gelegen. Diese hellen Räume sind die Ursache einer Vergrösserung der Zelle, welche man in allen diesen Fällen constatirt. Um den Kern herum und im centralen Theile der Zelle ist dagegen ein faden- und netzförmig angeordnetes Protoplasma angehäuft und zwar in so engem Anschluss an den Kern, dass es wie in Fig. 17 aus demselben hervorzustrahlen scheint. Was die Kerne betrifft, so sind dieselben durchweg viel weniger regelmässig gestaltet und angeordnet als in der normalen Leber. Viele Kerne zeigen die Erscheinungen, die ich bereits bei Gelegenheit der Phosphorvergiftung als Zerfall des Kernes schilderte, indem sich die Kernmembran öffnet und theils aus dem Inneren des Kernes hervorgehend plasmosomenähnliche Gebilde in das Protoplasma übertreten (Eig. 13 a^1), theils von dem Rande des Kernes längliche Gebilde, die den gleichfalls bei der Phosphorvergiftung schon geschilderten Karyozoen entsprechen, sich ablösen und in's Protoplasma übertreten. Im Protoplasma verändern sich die ersteren, Plasmosomen ähnlichen Gebilde, wie es scheint rasch, die letzteren aber scheinen die Anlage neuer Kerne zu bilden (Fig. 14, Fig. 16), was theils in derselben Zelle geschehen kann, theils in anderen Zellen, in welche dieselben ohne Zweifel überwandern. Denn manche Zellen sieht man ohne Kern und in denselben nur einzelne Karyozoen, welche sich häufig vereinigen in der Weise wie dies Fig. 15 a^3 darstellt, und dann ohne Zweifel die Anlage eines neuen Kernes darstellen. Wie dabei in diesen Zellen der frühere Kern verloren gegangen ist, lässt sich mit Sicherheit nicht entscheiden; am wahrscheinlichsten ist es, dass er auf dem oben geschilderten Weg vollständig zerfallen ist. Den Kernen der Peptonleber ist neben den Erscheinungen, die sie mit den anderen theilen, noch ein besonderer Anhang eigenthümlich, der in Fig. 17 a^1 besonders gut zu sehen ist, eine Art Kappe[1] oder Helm von safranophiler Substanz, die dem Kerne an der Seite aufsitzt, an der sich das Protoplasma findet und die nach aussen hin in das Protoplasma übergeht, d. h. sich in dasselbe auflöst. Bei Fig. 18 und 19 sieht man das Verhältniss dieser Kappe, zu den von ihr sich abtrennenden, in das Protoplasma übergehenden Gebilden. Wie in anderen Fällen, so ändern dieselben auch hier ihre Färbbarkeit, sie werden in dem Maasse als sie sich von dem Kerne entfernen erst eosinophil dann nigrosinophil, was natürlich auf eine entsprechende Veränderung ihrer chemischen Zusammensetzung hindeutet. Man muss diese safranophile Kappe ferner in Beziehung

[1] Diese Kappe ist auch von Baum in seiner oben citirten Abhandlung gesehen und abgebildet worden.

bringen zu der safranophilen Färbung des Kernes als Ganzes, denn die Letztere ist offenbar eine Vorstufe des ersteren. In dem safranophilen Kerne differenziren sich zunächst einzelne Theile durch die Annahme des Haematoxylins, bis zuletzt nur an einer Stelle der Peripherie die safranophile Substanz übrig bleibt. Dass dieselbe von der Ernährung durch Pepton herrührt, ist nach dem Vergleich mit den anderen Lebern kaum zu bezweifeln und ich bin auf die Vermuthung gekommen, dass sie einer Aufnahme des Peptons in die Kerne ihren Ursprung zu verdanken hat. Hierzu hat mich namentlich die Entdeckung Kossel's veranlasst, welcher in den Kernen der Blutkörperchen in Verbindung mit dem Nuclein einen peptonähnlichen Körper, den er Histon nannte, fand. Die Kerne der Blutkörperchen sind nämlich auch safranophil und da wir hier nun finden, dass ein gleiches Verhalten bei den Leberkernen nach Peptonernährung anftritt, so lag es nahe zu vermuthen, dass die safranophile Färbung dem mit dem Histon verbundenen Nuclein zukommt.

Ob nun dieser Stoff, der die safranophile Kappe bildet, das Pepton selbst sei, oder etwas, was sich bei der Peptonernährung bildet, bleibt dahin gestellt; dass dieser Stoff den Weg durch den Kern hindurchnimmt um in's Protoplasma der Zellen zu gelangen und dort zum Theil wohl zunächst aufgespeichert zu werden, ist dagegen hier klar vorgezeichnet.

Ich habe bereits bemerkt, dass die soeben beschriebenen Veränderungen zusammenhängen mit einer erheblichen Fettbildung in der Leber. Es wurden, wie in den früheren Versuchen, von jeder Art drei Lebern gleichgrosser Frösche der Analyse unterworfen, für jede Versuchsreihe also neun Lebern. Dabei wurden zwei Stadien in Berücksichtigung gezogen, zwei Tage nach der Fettkörperexstirpation und sechs Tage nach derselben. Die Zahlen sind wie früher auf je 100 grm Frosch ausgerechnet.

Wir erhalten auf diese Weise drei Reihen von Zahlen, je eine für die Wasser-, für die Zucker- und die Peptonleber.

Pepton.

	Normal		2 Tage n. Fettexstirp.		6 Tage n. Fettexstirp.	
Cholesterin	0·020	(0·024)	0·039	(0·030)	0·049	(0·072)
Lecithin	0·046	(0·056)	0·113	(0·086)	0·108	(0·157)
Fett	0·037	(0·045)	0·033	(0·025)	0·208	(0·157)
	0·103		0·185		0·265	

Zucker.

Cholesterin	Spur		0·017	(0·009)	0·040	(0·061)
Lecithin	Spur		nichts		0·087	(0·036)
Fett	0·089	(0·088)	0·180	(0·090)	0·224	(0·202)
	0·089		0·197		0·351	

	Wasser.		
Cholesterin	0·005 (0·005)	0·017 (0·019)	0·018 (0·024)
Lecithin	0·006 (0·006)	0·027 (0·030)	0·039 (0·051)
Fett	0·076 (0·075)	0·003 (0·004)	0·029 (0·038)
	0·087	0·047	0·086

Diese Zahlen lehren zunächst, dass in der Leber der ernährten Frösche eine sehr erhebliche Fettbildung stattgefunden hat, schon nach zwei Tagen eine Steigerung um das Doppelte, nach 6 Tagen bei den Zuckerfröschen eine Steigerung auf das 4fache, bei den Peptonfröschen um das $2^1/_2$ fache, Bei den nicht ernährten Wasserfröschen hat dagegen der Fettgehalt eher abgenommen. Es bestätigt dies also, was wir auf Grund der histologischen Befunde annahmen, dass das aufgenommene Ernährungsmaterial in der Leber zur Fettbildung verwendet wurde. In gleicher Weise bestätigte auch das Gesammtgewicht der Lebern die Zunahme, welche diese Organe erlitten haben, durch folgende Zahlen:

	Vor dem Versuch	2 Tage n. Fettkrpexst.	6 Tage n. Fettkrpexst.
Pepton	2·27	3·92	3·103
Zucker	2·41	4·51	3·34
Wasser	2·63	2·52	1·93

Lebergewicht auf 100 grm Frosch.

Was nun die Deutung dieser Versuche betrifft, so können wir, was seither angenommen wurde, dass nach der Fettkörperexstirpation ein Wachsthum der Leber stattfinde, dass der Organismus, sofern er Gelegenheit zur Aufnahme von Ernährungsmaterial giebt, dasselbe dorthin transportire und dass auf Kosten dieses Materials, seien es Kohlehydrate, seien es Eiweisskörper, dort eine Fettbildung stattfinde, nunmehr als feststehend betrachten. Wir werden dann weiter schliessen, dass die Bilder, die wir in der Leber der Frösche gefunden haben, die diesen Process durchmachen, auf ihn zu beziehen seien, und dass somit die Vergrösserung der Zellen, die Gruppirung des Protoplasma's um den Kern, der Zerfall der Kerne und die Neubildung derselben aus den Karyozoen, die da beobachtet wurde, als Theilerscheinungen dieses Processes der Fettbildung zu betrachten seien. Inwiefern die Einzelerscheinungen damit zusammenhängen, wissen wir freilich nicht, aber im Ganzen müssen wir den Vorgang wohl so deuten, dass für die Aufgabe, welche den Zellen bei der Fettbildung geworden, eine Umordnung ihrer Structur und Zusammensetzung nothwendig wurde, welche nicht immer mit dem Bestand des seitherigen Kernes und Protoplasma's vereinbar war. Es mussten daher diese zerfallen und die Elemente unter Angliederung der neu zugeführten Substanzen sich neu gruppiren. Natürlich konnte dieses nicht geschehen, ohne dass durch morphologische Ele-

mente, welche die Träger der elterlichen Eigenschaften sind, diese Neubildung eingeleitet wurde. So sehen wir durch die von den alten Kernen abgelösten Karyozoen die Bildung der neuen Kerne bewirkt.

Damit würden wir eine Illustration gewonnen haben, wie die Zelle sich den chemischen Aufgaben, die der Organismus ihr stellt, anpasst.

Ich beabsichtige nun hier noch die Aufmerksamkeit auf ein Factum zu lenken, welches zunächst für die Fettbildung bei Peptonernährung chemisch nicht ohne Interesse ist, nämlich auf den Reichthum an Lecithin bei den Peptonlebern.

Es enthielten an Lecithin (auf 100 gr Frosch):

	2 Tage n. d. Exstirp.	6 Tage n. d. Exstirp.
Pepton	0·113	0·108
Zucker	nichts	0·087
Wasser	0·027	0·039

Wir begegnen hier demselben Factum wieder, das wir bereits bei der Phosphorvergiftung wahrnahmen, und können es demnach für sichergestellt halten, dass die Peptonernährung etwas mit der Lecithinbildung zu thun habe, d. h. dass bei der Fettbildung nach Peptonernährung Lecithin gebildet werde, während dies bei der Fettbildung nach Zuckerernährung nicht der Fall ist. Dass dieser verschiedene chemische Weg auch für das histologische Bild von Bedeutung ist, wurde oben bereits erörtert.[1]

4. Späte Stadien der Phosphorvergiftung.

Unter späten Stadien der Phosphorvergiftung verstehe ich hier solche von dem 12. bis zum 45. Tage. Darüber hinaus ist es mir nicht gelungen die Frösche am Leben zu erhalten. Die Frösche erhielten in Zwischenräumen von einigen Tagen Pillen mit $^1/_{10}$ mgr Phosphor, sie wurden ziemlich feucht, kühl und möglichst gleichmässig gehalten. Ernährt wurden sie nicht. Die Praeparate wurden in gleicher Weise hergestellt, wie bei den übrigen Versuchen.

Der Formenreichthum dieser späten Stadien ist ein derartiger, dass es schwer ist, denselben auch nur einigermaassen zu classificiren. Betrachten wir zunächst einmal an der Hand der Fig. 50 das Gesammtbild. Die normale Structur der Leber ist verschwunden und nur hier und da liegen vereinzelt oder in kleinen Gruppen Zellen, welche in ihrem Kern und zum

[1] Auch bei der Fettkörperexstirpation zeigt sich der Einfluss der Zuckerernährung auf den Glykogengehalt der Leber. Es enthielten 2 Tage nach der Exstirpation:

	Wasserleber	Peptonleber	Zuckerleber
Glykogen	Spur	Spur	20·2 Proc. d. Lebergew.

Theil in ihrem Protoplasma normalen Leberzellen gleichen. Dazwischen finden sich weite Lücken, welche offenbar den Blutgefässen entsprechen, denn in ihnen liegen Blutkörperchen. Aber diese Lücken sind von unregelmässiger Form und unsicherer Begrenzung und es ist durchaus nicht immer möglich, eine Wandung an denselben zu entdecken. Es macht vielmehr den Eindruck, als ob die Blutbahn denjenigen Raum eingenommen habe, der durch den Schwund der Leberzellen hervorgebracht worden sei. Zum Theil wenigstens, denn zum anderen Theil ist dieser Raum eingenommen durch das ausserordentlich vermehrte Pigment. Die auch in der normalen Froschleber eingestreuten Pigmenthaufen sind so vergrössert, dass sie nun wohl $^1/_3$ bis $^1/_2$ des Leberareals einnehmen. Sie bestehen aus Pigmentzellen, Bindegewebszellen und Zellen von jenem Charakter, wie sie in der Milz vorkommen. Ein dunkles, fast schwärzliches Pigment ist in ihnen vorwiegend. In ihrer Nähe und von ihnen ausgehend, in Zügen durch die Leber hingehend, finden sich kleinere und grössere, mit Safranin tief gefärbte, unregelmässige Körper, welche bald für sich liegen, bald von einer Schicht nigrosinophilen Protoplasma's umgeben sind. Im ersteren Falle lassen diese Körper Beziehungen erkennen zu den einzelnen Pigmentkugeln, die in das Protoplasma der Pigmentzellen eingelagert sind, in letzterem Falle gleichen sie mehr oder weniger den Leberzellen, insofern ihr Protoplasma sich an das der letzteren anschliesst und der safranophile Körper aus dem Kern desselben hervorzugehen scheint. Diese Gebilde stellen offenbar eine Stufe der Degeneration der Leberzellen dar, oder besser ihrer Atrophie, indem ihr Protoplasma sich auflöst und der Kern sich zunächst in die erwähnten Körper und dann in Pigment umwandelt.

Untersucht man nun mit Hülfe früherer Stadien und stärkerer Vergrösserungen, wie es zu diesem Zerfall gekommen ist, so findet man zunächst gewisse Vorstufen, wie sie in Fig. 49 dargestellt sind. Hier entstehen in den Kernen grosse plasmosomenähnliche Gebilde, welche heraustreten und dann rasch eine Veränderung in bräunlich pigmentirte Körper durchmachen. In einem früheren Stadium sind es also nicht die Leberzellen selbst, sondern die von ihnen hervorgebrachten Gebilde, die dieser Pigmentmetamorphose unterliegen, und man darf vielleicht vermuthen, dass erst nachdem die Zelle sich durch successive Bildung solcher Körper völlig erschöpft hat, sie selbst dieser Metamorphose anheimfällt.

Was der Sinn der Production dieser Körper ist, zeigen die Bilder wie sie in den Figg. 23 bis 42 zusammengestellt sind, die theils den gleichen Stadien (35 bis 39), theils früheren entnommen sind. Es handelt sich um die fortwährende Production von Keimen, die aus dem Kerne heraustreten, um die Zelle fortzupflanzen, und die alle die Tendenz haben sich weiter zu entwickeln. In den späteren Stadien bringen es die einen

nur bis zum Auftreten von Körnchen von Chromatinsubstanz (Fig. 37), andere wirklich zu einer Differenzirung zweier Substanzen. In den früheren Stadien treten die complicirten Formen auf, als entwickeltere, aber gleichfalls nicht glückliche Versuche einer Zellbildung. Es treten Höhlen auf, die sich sackartig aus dem Kerne hervostülpen und mit Körnchen füllen, oder es bilden sich Fächer, von denen jeder wieder einen kleinen Keim einschliesst, der sich auszubilden bestrebt ist (Figg. 30 bis 34). Oder die in das Protoplasma ausgetretenen Keime entwickeln sich ohne weiteres in diesem selbst, so dass eine Art Riesenzelle entsteht, die mit jungen Zellen gefüllt ist. (Figg. 28 bis 29.) Können wir auch all die Einzelheiten dieses Vorganges nicht verstehen, und müssen wir es einer späteren Zeit überlassen uns auszudeuten, was wir für eine Art der Entwickelung jeder einzelnen dieser Formen zu Grunde liegt, so können wir uns doch von der gemeinschaftlichen Ursache die dem allen zu Grunde liegt eine Vorstellung machen. Während der ganzen Dauer der Phosphorvergiftung spielt sich ununterbrochen der Versuch ab, an die Stelle der vergifteten Zelle, die den Phosphor aufgenommen hat, eine neue unvergiftete zu setzen. Es bildet die Zelle daher Keime, die sie erneuern sollen. Aber der Versuch kann nicht gelingen, weil der Phosphor immer auf's neue einwirkt. Auch die neue Zelle nimmt ihn wieder auf und muss zu Grunde gehen. Jede folgende Zelle aber ist ungünstiger gestellt, als die vorausgegangene, weil sie, schon von vergifteten Zellen abstammend, selbst wieder vergiftet wird. Jede folgende Zelle wird untüchtigere Keime bilden, welche sich nicht mehr vollkommen entwickeln und daher vom Typus abweichen. Zuletzt degeneriren die Keime sofort, ohne sich zu entwickeln nnd die Leberzelle gleicht dann einer Secretionszelle, indem sie nur neue Keime bildet, bis sie schliesslich selbst sich erschöpft und zu Grunde geht. Was von ihr übrig bleibt, wird zunächst der Pigmentzelle einverleibt und von den Haufen dieser Pigmentzellen mag dann die Neubildung von Bindegewebe, das an die Stelle des Lebergewebes tritt, ausgehen.

Deutung der erhaltenen Resultate.

Es dürfte schwer sein, alle die vielfachen Befunde, zu denen diese Untersuchungen geführt haben, nur zu resumiren, geschweige denn sie zu deuten und ein Facit aus ihnen zu ziehen. Ich beabsichtige daher auch nur, an dieser Stelle die Gesichtspunkte anzugeben, aus denen sie verwerthbar erscheinen, und welche auffordern, in dieser Richtung weiter zu arbeiten. Einmal haben wir hier ein Beispiel, wie ein in den Stoffwechsel einer Zelle aufgenommenes Gift diesen verändert, dadurch aber eine Reihe von Umformungen herbeiführt, durch die es schliesslich ausgeschieden wird.

Wir haben weiter verfolgt, dass diese Umformungen zunächst eine Erneuerung des Protoplasma's bedeuten, dass aber diese Erneuerung des Protoplasma's zu einer völligen Erneuerung der Zelle wird, wenn die Vergiftung höhere Grade erreicht oder sich wiederholt, und dass die Vorgänge auch so aufgefasst werden können, als ob die Zelle an Stelle der vergifteten eine neue unvergiftete Generation setze. Dabei haben wir eine Anzahl von Gebilden kennen gelernt, die bei der Fortpflanzung der Zelle auftreten, die ihre völlige Würdigung finden können, wenn die Natur der Zelle genauer bekannt ist. Der Weg, den das Gift in der Zelle genommen hat, unterrichtete uns sodann über den Weg, den überhaupt die in die Zelle aufzunehmenden Stoffe einschlagen, und führte zum Verständniss der Verhältnisse bei der Aufnahme der Nährstoffe durch die Zelle und über die Umwandlung dieser Nährstoffe in Fett bei der Exstirpation des Fettkörpers. Hier erweiterte sich unsere Anschauung dahin, dass wir einsahen, wie jeder gestellten chemischen Aufgabe, auch den im Bereich des gewöhnlichen Stoffwechsels liegenden, die Zelle sich durch eine bestimmte Organisation anpassen müsse. Daraus folgerte denn der Satz, dass wir die morphologische Structur der Zelle als den Ausdruck eines bestimmten Chemismus, der in ihr abläuft, ansehen dürfen, und dass wir hoffen dürfen, wenn alle Daten genügend bekannt sind, aus dem ersteren auf den letzteren zu schliessen. In dieser Hinsicht endlich haben die gleichzeitige chemische und histologische Analyse der Leber Anhaltspunkte für die chemische Deutung wenigstens einiger in der Leberzelle vorkommender morphologischer Gebilde gegeben.

Beschreibung der Abbildungen.

(Taf. I u. II.)

Figg. 1—6. Frühe Stadien der Phosphorvergiftung. *a* bezeichnet die Kerne, *b* die aus den Kernen heraustretenden Gebilde, *c* deren Umwandlung im Protoplasma, *d* die Gebilde im Protoplasma selbst. Die Elemente, auf welche im Text Bezug genommen ist, sind durch einen Zahlenindex unterschieden: a^1 a^2 u. s. w.

Blau bedeutet Haematoxylin, das tiefe Roth Safranin, das helle Roth Eosin, das Graubraun Nigrosin. Die gemischten Farbentöne entsprechen ähnlichen Farbenmischungen in den Originalen.

Die Abbildungen sind genaue Wiedergabe der Originale mit $^1/_{20}$ Oelimm. von Zeiss betrachtet. Fig. 3 stellt eine zusammenhängend in derselben Weise gesehene Stelle, also einen Lebertubulus dar.

Figg. 7—13. Pilocarpinisirte Leber. (4 ccm einer 1 procentigen Lösung.)

Figg. 7—9. Verschiedene Stadien der Auswanderung $^1/_{18}$ Zeiss.

Fig. 10. Auswanderung des Plasmosoma mit $^1/_{12}$ Zeiss. Das Plasmosoma mit kleinen Karyosomen besetzt.

Figg. 11—12. Das Plasmosoma ausserhalb des Kernes, Beginn einer Veränderung desselben und namentlich der Karyosomen (Fig. 12).

Figg. 13—19. Leber nach Exstirpation des Fettkörpers.

Fig. 13. Leber der nicht ernährten Frösche. a^1 der Kern eröffnet, die safranophilen Körper austretend.

Figg. 14—16. Leber der mit Zucker ernährten Frösche.

Fig. 14. Verschiedenheit der Färbung der Kerne a_1 a_2 gegen a_3 mit Eosin färbbare Mikrosomen im Protoplasma.

Fig. 15. Verbindung des Protoplasma's mit dem Kern a^2 a^3 in Bildung begriffener Kern. Zwei Karyozoen α umspinnen safranophile Körper.

Fig. 16. Kernlose Zellen in demselben Kerne in verschiedenen Bildungsstadien. Karyozoen im Stadium der Auflösung bei der Kernbildung, namentlich bei a^2.

Figg. 17—19. Leber der mit Pepton ernährten Frösche.

Fig. 17. Bei a^1 halbmondförmig den Kern umhüllende safranophile Masse, aus der das Protoplasma mit zahlreichen eingelagerten safranophilen Körperchen hervorgeht. Bei *e* Blutgefäss, darin Blutkörperchen, das Protoplasma gelb (natürliche Färbung, da das Haemoglobin erhalten ist), der Kern mit Safranin roth gefärbt.

Figg. 18 und 19. Die safranophile Substanz um den Kern löst sich in einzelne in das Protoplasma übergehende Körper auf. Diese letzteren in verschiedenen Stadien der Abfärbung.

Figg. 20—22. Wirkungen der einfachen Variation der Ernährung. Lebern von normalen Fröschen auf demselben Objectträger gefärbt.

Fig. 20. Leber des nicht (nur mit Wasser) ernährten Frosches.

Fig. 21. Leber des mit Zucker ernährten Frosches.

Fig. 22. Leber des mit Pepton ernährten Frosches.

Figg. 23—42. Spätere Stadien der Phosphorvergiftung. 12.—45. Tag.

Figg. 23—27. Veränderung des Charakters der Leberzellen. Umbildung des Plasmosoma's zu einer Blase (Fig. 23). Ausstülpung derselben (Figg. 24—26). Sack- oder lochartige Metamorphose (Fig. 27).

Figg. 28 und 29. Weiterentwickelung der aus dem Zerfall der Plasmosomen sich bildenden Körper. Bildung von nigrosinophiler Substanz um dieselben.

Fig. 30—33. Desgleichen. Bildung von Chromatinkörperchen in denselben.

Fig. 34. Degeneration derselben in besonderen Höhlungen.

Figg. 35—39. Freiwerden der Körper beim Zerfall der Zellen.

Figg. 35 und 36 nigrosinophile Metamorphose.

Fig. 37. Weiterentwickelung als safranophile Körper. Bildung von einzelnen Chromatinkörnchen.

Fig. 38. Charakteristische Umformungen in den safranophilen Körpern.

Fig. 39. Differenzirungen in den nigrosinophilen Körpern bei *b'*.

Figg. 40—42. Mögliche weitere Differenzirung bis zur Ausbildung einer neuen Zelle.

Figg. 43—48. Neubildung von Kernen durch Karyozoen aus der pilocarpinisirten Leber.

Figg. 43—46 in Bildung begriffene Kerne.

Fig. 46. Das Karyozoen den Faden ausspinnend.

Fig. 45. Dasselbe in Körnchen zerfallend.

Fig. 47. Dasselbe auf der Wanderung vor dem Eintritt in die Zelle.

Fig. 48. Verbindung mit einem Plasmosoma zur Bildung eines Kernes.

Fig. 49. Uebersichtsbild aus der Phosphorleber nach 45 Tagen.

Die hellen Räume Blutgefässe, in demselben einige mit Eosin gefärbte Blutkörperchen.

a Kerne der Leberzellen, um dieselben das mit Nigrosin gefärbte Protoplasma, dessen Structur bei dieser Vergrösserung nicht deutlich ist. In den Kernen a^1 a^2 sehr grosse safranophile Körper (pathologische Plasmosomen), bei a^8 eines austretend, *b* daraus hervorgehend die Körper *b* und die mit Pigment besetzten dunkelbraunen Körper *e*.

Fig. 50. Uebersichtsbild bei noch schwächerer Vergrösserung.

Ausbreitung der tiefbraunen Pigmentinseln. Schwund des Lebergewebes. Kerne der Leberzellen blau, Protoplasma grau. Dazwischen liegen die safranophilen und nigrosinophilen Körper. Die letzteren sich theilweise in Pigment umwandelnd. In den Blutgefässen Blutkörperchen (gelb mit rothem safranophilen Kern).

Der Einfluss der Jahreszeit auf die Leberzellen von Rana temporaria.

Von

Alice Leonard.

(Aus dem physiologischen Institut zu Zürich.)

(Hierzu Taf. III.)

Im Verlaufe einer Untersuchungsreihe über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf die Leber wurde ich, da diese Untersuchungen über längere Zeiträume sich erstreckten, darauf geführt, dass die Lebern der von mir benützten Frösche, d. h. der normalen, in verschiedenen Jahreszeiten grosse Verschiedenheiten darbieten. Es ist bekannt, dass in dem Protoplasma der Leberzellen während des Winters Glykogen vorkommt, und da Frerichs und Ehrlich nachgewiesen haben, dass das Glykogen in besonderen, Mikrosomen genannten Körperchen in das Protoplasma eingelagert ist, da wir ferner unterrichtet sind, dass das Glykogen bei dem Hunger aus der Leber schwindet, so konnte man schon darauf vorbereitet sein, je nach dem Zustande der Ernährung eine wechselnde Füllung der Leberzellen mit Glykogen und damit ein wechselndes Aussehen der Leberzellen anzutreffen. Aehnliche Verhältnisse walten ja auch für das Fett ob, das zwar in der Leber von Rana temporaria keine so grosse Rolle spielt, wie in der Säugethierleber. Es wäre demnach zunächst der Wechsel in dem Befunde der Leber als abhängig anzusehen von der Ernährung, die ja beim Frosche ganz und gar abhängig ist von der Jahreszeit, und man könnte auf den Gedanken kommen, dass während der Fressperiode sich die Leber des Frosches allmählich mit aufgespeichertem Materiale füllt, dass diese Füllung im Spätherbste (November) ein Maximum erreicht, dass dann während der Hungerperiode eine fortwährende Abnahme dieser Füllung stattfindet, welche zu einem Minimum führt, das etwa im April liegt. Von diesem Gedankengange, der sich, wie ich

gleich bemerken will, durchaus bewahrheitete, ging ich aus und bemühte mich, auf Veranlassung von Prof. Gaule, nun diesen Wechsel durch Färbung, Messung und Zählung der Zellen möglichst genau festzustellen, um einen Ausgangspunkt zu gewinnen für weitere Untersuchungen, d. h. eine Feststellung dessen, was man als eine normale Leber in einer bestimmten Jahreszeit anzusehen hat. Die Abbildungen 3. (November), 4. (December), 5. (April), 6. (Juni), 7. (Juli) geben einen Ueberblick über den Grad der Verschiedenheit, dem dieser Begriff unterliegt. Sie zeigen erstens wie nothwendig es ist, wenn man von einer normalen Leber ausgehen will, dass man sich von dieser Verschiedenheit der Jahreszeit Rechenschaft giebt, denn sie ist ausserordentlich gross; sie zeigen zweitens, dass in der That die Leberzelle einen solchen Cyclus durchmacht, bei dem sie ihr grösstes Volumen im Herbste, ihr geringstes im Frühjahre erreicht. Ein genaueres Studium meiner Praeparate hat mich zu der Ansicht geführt, dass in denselben noch etwas über diese beiden Gesichtspunkte hinausgehendes zu sehen ist. Die verschiedenen Zustände, welche die Leberzellen in den verschiedenen Monaten darbieten, deuten nämlich darauf hin, dass in ihnen sich noch andere Umwandlungen vollziehen, als bloss die einer Füllung und Wiederentleerung von Ernährungsmaterial, resp. aufgespeicherten Stoffen. Es lässt sich nämlich unschwer erkennen, dass nicht bloss die eigentlichen Leberzellen an der Verschiedenheit des Bildes theilnehmen, sondern dass alle Elemente der Leber, namentlich auch das Bindegewebe, die Blutgefässe, die Wandung derselben mit den Endothelzellen, wie auch der Inhalt der darin befindlichen Zellen des Blutes selbst, dann die Pigmentzellen, die in der Leber des Frosches in zerstreuten Haufen eingelagert sind, kurz alle in der Leber vorhandenen zelligen Elemente in einer Umformung begriffen sind. Was schon *a priori* wahrscheinlich ist, dass nämlich die Veränderung der verschiedenen Elemente in einem inneren Zusammenhange geschehe, wird durch die Erfahrung bestätigt. Danach nehmen also die übrigen Zellen der Leber an den Veränderungen Theil, welche in den eigentlichen Leberzellen sich abspielen, und da wir als den Ausgangspunkt dieses die wechselnde Ernährung wohl annehmen müssen, so schliesst sich an diese eine sehr mannigfaltige Reihe von Veränderungen verschiedener Gewebe an. Die Bilder, welche ich im weiteren Verlaufe beschreiben werde, lassen keinen Zweifel darüber übrig, dass es namentlich die Beziehungen der Leber zu dem Blute sind, welche durch die Ernährung beeinflusst werden, dass in den verschiedenen Jahreszeiten es sich also nicht bloss um eine veränderte Füllung der Leberzellen, sondern um eine veränderte Function, um eine veränderte Betheiligung an der Blutbildung handelt. Die Leber, als einer der am wesentlichsten bei der Blutbildung betheiligten Organe, unterliegt eben auch dem Cyclus der Erneuerung des Blutes, welchen Gaule in seinem

Strassburger Vortrage beschreibt, und die Veränderungen, welche sie dabei erleidet, sind in vieler Beziehung ähnlich den von ihm in der Milz beobachteten. Dabei ist in der Leber sehr wohl zu constatiren, wie gerade die wechselnde Ernährung, oder noch directer, die wechselnde Füllung der Leberzellen mit Ernährungsmaterial zum Ausgangspunkte für die Neubildung des Blutes wird. Die Einzelheiten des Vorganges lassen sehr merkwürdige Schlüsse über die Beziehungen der Leber zu den Endothelzellen und Blutkörperchen zu, ich will mich jedoch in dieser Beziehung sehr reservirt verhalten, da es mir zunächst nur darauf ankommt, die Thatsacheu zu constatiren. Ich werde dieselben bei der Beschreibung nach zwei Richtungen gruppiren. Zuerst werde ich für jedes einzelne der Elemente die Veränderungen, welche dasselbe in den verschiedenen Monaten erlitten hat, angeben und mit Hülfe von Zählungen und Messungen belegen. Sodann werde ich unter Zusammenstellung dieser einzelnen Veränderungen den Gesammthabitus der Leber in den verschiedenen Jahreszeiten schildern.

Sämmtliche Thatsachen können auch an den beigegebenen Abbildungen controlirt werden. Ich schicke einige Bemerkungen über den allgemeinen Bau der Froschleber voraus, welche weniger Neues bringen, als die betreffenden Verhältnisse zur weiteren Orientirung in's Gedächtniss zurückrufen sollen.

Alle Angaben, soweit nicht anderes bemerkt, beziehen sich auf R. temporaria. Die Leber dieser Frösche unterscheidet sich ganz wesentlich von der von Esculenta, ebenso wie auch die Milzen beider Arten sehr verschieden sind. Der Zusammenhang dieser Verschiedenheit in dem Baue dieser Organe mit der Verschiedenheit der Lebensweise der beiden Arten ist ein ganz offenbarer, und ich würde sehr gerne für Esculenta eine ähnliche Zusammenstellung der Leber in den Jahreszeiten gegeben haben, wie für Temporaria, nur ist es mir leider nicht gelungen, eine entsprechende Serie frisch gefangener Exemplare in den verschiedenen Monaten zusammen zu bringen.

Methodik.

Die Praeparation erfolgte nach den von Ogata in seiner Abhandlung über die Veränderung der Pankreaszellen entwickelten Grundsätzen. Es wurde unmittelbar, nachdem das Rückenmark zerstört worden war, die Bauchhöhle eröffnet und kleine Stücke der Leber derart abgeschnitten, dass sie unmittelbar in eine auf 39 Grad erwärmte concentrirte Sublimatlösung hineinfielen. Dieselben wurden nach bekannten Regeln weiterbehandelt, in Paraffin eingebettet, und schliesslich die mit dem Mikrotome erhaltenen, circa $^1/_{100}$ mm oder weniger dicken Schnitte auf dem Objectträger mit Alkohol angeklebt und gefärbt. Die Färbung geschah mit den vier Farbstoffen

Haematoxylin, Eosin, Nigrosin und Safranin, welche in der von Gaule angegebenen Weise benutzt wurden, um die einzelnen Bestandtheile der Zellen zu differenziren.

Alle Messungen und Zählungen geschahen an den so erhaltenen Praeparaten, ebenso wie die Abbildungen nach denselben entworfen sind. Die in Serien aufgeklebten Schnitte wurden mit einem Zeiss'schen Mikroskope durchmustert, die Zählungen dabei durch ein Ocularquadratnetz, die Messungen durch ein Ocularmikrometer bewirkt, nachdem der Werth der Theilstriche der letzteren für die gegebene Vergrösserung mit Hülfe eines gleichfalls von Zeiss herrührenden Objectivmikrometers bestimmt worden war. Bei den Abbildungen wurden die Contouren mit Hülfe des Abbé'schen Zeichenapparates entworfen.

Allgemeiner Bau der Leber.

Die Froschleber besitzt nicht den einfach klaren Bau wie die Schlangenleber, welche Hering beschrieb. Zu manchen Zeiten, z. B. im April, ist es überhaupt schwer zu erkennen, welchem Typus sie angehört, zu anderen Zeiten jedoch ist es deutlich, dass sie einen tubulösen Bau besitzt. Der Gallengang verläuft in der Mitte des Tubulus, zu beiden Seiten von Leberzellreihen besetzt und an der äusseren Fläche von Blutgefässen, die als Pfortaderäste anzusehen sind, umsponnen. Der tubulöse Bau tritt deutlich hervor, wenn diese Blutgefässe stark gefüllt sind, und ich gebe in dieser Beziehung eine Fig. 1 nach einem Praeparat, welches von der Leber eines Frosches[1] nach Vergiftung mit selensaurem Natron erhalten wurde. Ueber den Zusammenhang der Tubuli mit den grossen Gallengängen habe ich auch einige Aufklärung erhalten, wie die Fig. 2 zeigt. Es scheint demnach, dass das Lumen des Lebertubulus (welches ich, da es dem entspricht, was die Autoren als intraacinösen Gallengang bezeichnen, in Zukunft wohl auch hier und da unter diesem Namen anführen werde) sich in das Lumen des Gallenganges fortsetzt, während die Epithelzellen des Lebertubulus in die des Zellenganges übergehen (vergl. Fig. 2 *c*). Man kann sich dabei jedoch nicht verhehlen, wie es auch die Figur zeigt, dass an der Uebergangsstelle von Gallengang in Lebertubulus die Verhältnisse nicht ganz einfache sind, und eine Reihe merkwürdiger Zellformen auftreten.

Der Grundtypus der Froschleber ähnelt also der Schlangenleber, und die in den Schnitten der Leber auftretenden Abtheilungen sind als Längs-, Quer- oder Schiefschnitte von Tubuli aufzufassen. Da kein Bindegewebe

[1] Dieser Frosch gehört der Anfangs erwähnten Versuchsreihe an, bei der ich die Einwirkung verschiedener Stoffe auf die Leber studirte, und über die ich mir weitere Mittheilungen vorbehalte.

vorhanden ist, welches die Tubuli umgiebt, so werden dieselben, wenn die Blutgefässe nicht gefüllt sind, sich fast dicht aneinander legen und es wird die tubulöse Zeichnung verschwinden. Züge von Bindegewebe giebt es jedoch in der Froschleber auch, jedoch nicht in der Anordnung wie die Tubuli, und zwar solche, die die Aeste der Pfortader und die grösseren Gallengänge begleiten, ähnlich den in der Säugethierleber vorhandenen. In diesen findet man in der Regel noch einige kleinere Gefässe. Ich vermuthete, dass dieses Aeste der Leberarterie seien, welche das Bindegewebe und die Wandung der Gallengänge versorgen, und fand dies durch die Resultate einer Injection bestätigt. Um ganz sicher nur die Verzweigungen der Leberarterie zu füllen, wurde wie folgt verfahren. Es wurde eine Canüle in den linken Aortenbogen eingebunden und die sämmtlichen Aeste der Aorta mit Ausnahme der zum Pankreas und der Leber hingehenden zugeschnürt. Sodann wurde durch dieselbe eine Carminleimmasse in die Leber eingespritzt, während gleichzeitig von der Pfortader aus ein Strom von Sublimatlösung durch die Leber geschickt wurde. Die Vena hepatica blieb offen, so dass aus ihr beide Flüssigkeiten abfliessen konnten. An den Praeparaten zeigte sich, dass die Carminleimmasse die im Bindegewebe, das die grösseren Pfortaderäste begleitete, verlaufenden Gefässe erfüllte, und nicht über den Bereich des Bindegewebes hinaus vordrang.

Die soeben beschriebenen Bindegewebszüge erinnern an die Säugethierleber und deuten an, dass hier auch eine Anlage zu dem acinösen Bau vorhanden ist, der die letztere charakterisirt. An eine Gruppirung in Acini wird man noch weiter erinnert, durch ein Element, welches der Säugethierleber fremd ist, durch die Pigmentzellen oder vielmehr Pigmentzellhaufen, die in der Froschleber in regelmässigen Abständen vertheilt sind. Diese Pigmentzellhaufen bestehen aus Zellen, wie man sie auch in der Milz des Frosches trifft und sie sind den in der Milz vorhandenen, von Gaule beschriebenen Pigmentzellgruppen ganz ähnlich gebaut. Stets finden sich in diesen Pigmentzellhaufen Blutgefässe, und offenbar muss diesen in ziemlich regelmässigen Abständen über die Leber vertheilten Gefässen eine gewisse ausgezeichnete Stellung in dem Gefässnetze der Leber zukommen. Mit den die Tubuli umspinnenden Pfortadercapillaren stehen sie im Zusammenhange, als grössere Pfortaderäste aber sind sie nicht anzusehen, da sie nicht wie diese in den Bindegewebszügen liegen. Da auch in der Säugethierleber die Pigmentablagerung immer an bestimmter Stelle um die Vena centralis (hier zwar in den Leberzellen selbst) stattfindet, so liegt es nahe eine Beziehung dieser in der Froschleber vorhandenen Pigmentzellhaufen zu dem hypothetischen Centrum eines Acinus zu suchen. Man müsste sich dann vorstellen, dass neben der unzweifelhaft vorhandenen tubulösen Anordnung noch eine zweite Zusammenfassung zu der Einheit der Acini vorhanden wäre. Die erstere

würde die Beziehung der Leber zur Gallenbildung, die zweite die zur Blutbildung darstellen. Es ist mir bis jetzt indess noch nicht gelungen, von dieser doppelten Einordnung der Leberelemente eine morphologisch klare Vorstellung zu machen, und zwar ist hierzu ein wesentliches Hinderniss die ausserordentlich grosse Veränderlichkeit, welche die Pigmenthaufen selbst zeigen, und welche darauf hindeuten, dass in den Beziehungen der Leberzellen zu den Blutgefässen eine sehr grosse Variation herrscht.

Leberzellen und ihr Protoplasma.

Die Unterschiede, welche die Leberzellen in verschiedenen Jahreszeiten zeigen, sind zunächst als Unterschiede der Grösse leicht erkennbar. Man übersieht dieselben bei der Vergleichung der Figg. 3 bis 7. Dieselben sind ferner genau bestimmt worden durch die Messung der längsten Durchmesser bei einer Reihe von Leberzellen. Es ergeben die jedesmaligen Mittelwerthe aus einer grösseren Anzahl von Messungen als mittleren längsten Durchmesser von Leberzellen im

November	December	April	Juni	Juli
0·0292 mm	0·0162 mm	0·012 mm	0·0172	0·0274 mm.

Der höchste Werth fällt auf November, der geringste auf April, im Juli ist schon nahezu der Werth von November wieder erreicht. Es muss bemerkt werden, dass der Julifrosch, dessen Zellen gemessen wurden, einen mit Käfer- und Insectenresten strotzend gefüllten Magen zeigte, sich also jedenfalls in sehr gutem Ernährungszustand befand.

Die zweite Probe auf die Grösse der Zellen wurde gemacht, indem die Anzahl der auf einer gegebenen Fläche vorhandenen Kerne gezählt wurde. Da die Dicke der Schnitte als überall gleich angenommen werden durfte, so kam diese Aufgabe darauf hinaus, die Zahl der in dem gleichen Volumen Leber enthaltenen Zellen zu bestimmen. Die Zahl der Fälle in der eine Zelle zwei Kerne beherbergt, ist zu gering, als dass sie einen Fehler bedingen könnte.

Die Mittelzahlen sind die folgenden:

November	December	April	Juni	Juli
58·68	112·06	290·06	232·06	73·04

Die Curve läuft natürlich hier umgekehrt, je kleiner die Zelle, desto grösser die Anzahl der in einem gegebenen Volumen enthaltenen. Das Maximum liegt im April. Man muss sich nicht zu der Schlussfolgerung verleiten lassen, dass dann auch die Gesammtzahl der in der Leber vorhandenen Zellen am grössten wäre. Dies wäre ungerechtfertigt, da ja

nur die Zahl in einem gegebenen Volumen bestimmt wurde, das gesammte Volumen der Leber aber im April sein Minimum hat.

Die hauptsächlichste Volumsveränderung der Zellen fällt auf das Protoplasma; man kann geradezu sagen, dass dasselbe während des Winters schwindet. Im November ist dasselbe, wie Fig. 3 zeigt, fast ungefärbt und aus Körnchen bestehend, die sich so aneinanderreihen, dass sie der Zelle bald eine faserige, bald eine netzartige Structur geben (Fig. 3 *a*). In dem Raume zwischen Kern und Gallengang (Fig. 3 *h*) finden sich nigrosinophile Körper eingelagert, d. h. grössere Körner, welche bei der angegebenen Behandlung sich vorzugsweise mit Nigrosin färben. Eine Zusammensetzung derselben aus feineren Körnchen ist erkennbar. Daneben sind eosinophile Körper vorhanden, die hauptsächlich dicht an den Gallengängen liegen, und, wie die Abbildung zeigt (Fig. 3 *g*), nicht aus Körnchen zusammengesetzt sind, sondern homogen erscheinen und mit ihren länglichen Formen und hier und da scharfen Kanten (Fig. 3 *g'*) an Krystalloide erinnern. Diese eosinophilen Körper sind häufig (Fig. 3 *g'g''*) von einem Kranz nigrosinophiler Körnchen umgeben. Da nach den Untersuchungen von Gaule und Stolnikow[1] die verschiedenen Färbungen mit den erwähnten Färbemitteln einer verschiedenen chemischen Zusammensetzung der gefärbten Körper entsprechen, so ist die nächstliegende Deutung hier, dass die grösseren, homogenen, krystalloidähnlichen Körper, die sich mit Eosin färben, kohlenhydratreiche Gebilde darstellen, den glykogenhaltigen Mikrosomen der Autoren entsprechend, dass die feinkörnigen nigrosinophilen Körper, welche in ihrer Färbung dem um den Kern angeordneten Protoplasma entsprechen, eiweissreiche Verbindungen enthalten, während die homogenen (im Canadabalsam) hellen Massen, die sich den in Wasser gelösten Farbstoffen gegenüber indifferent erwiesen haben aus fettreichen Substanzen bestehen dürften. Die verschiedenen Schicksale, welche diese Substanzen erleiden, rechtfertigen einstweilen diese Hypothese, wie sie andererseits durch die Erfahrungen, welche Stolnikow über die Färbung der Leberzellen nach der Fütterung mit verschiedenen Substanzen gemacht hat, bestätigt werden. Die Lagerung, welche diese Körper mitunter haben, scheint dabei der Hypothese, welche Stolnikow über ihre Entstehung aus dem Kerne aufgestellt hat, zur Stütze dienen zu sollen, denn sie scheinen zuweilen aus den Kernen herauszutreten (Fig. 3 *g'''*) oder liegen dicht an denselben und strahlen von ihnen gegen die Gallengänge aus (Fig. 3 *g''''*).

Die Eosinfärbung ist im December (Fig. 4) im Protoplasma allgemeiner verbreitet und zwar namentlich in der Gegend der Gallengänge. Hier ist an die Stelle der im November vorhanden gewesenen grösseren Gebilde *g*

[1] Vergl. die Arbeit von Stolnikow oben S. 1.

eine feiner und gleichmässiger gekörnte Masse getreten (Fig. 4 *g*). In den äusseren Partieen zwischen Kern und Blutgefäss ist dagegen das Protoplasma wie im November nigrosinophil (Fig. 4 *a*). Auch im April ist das Protoplasma fein gekörnt und vorwiegend eosinophil, jedoch nicht so wie im December (Fig. 5 *a*). Die Menge des Protoplasma's ist in vielen Zellen sehr gering. Im Juni (Fig. 6) ist die Zellsubstanz grobkörnig und nigrosinophil, aber an den Rändern der Zelle ist das Protoplasma klar, und so weit sich erkennen lässt, structurlos (Fig. 6 *a*). Einige derartige Zellen finden sich auch schon früher im Frühling. Es kommen dabei in den Zellen auch im Protoplasma helle, runde und ovale Stellen vor, die ähnlich wie Fettkugeln aussehen (vergl. Fig. 6 *B* bei *a*). Auffallend ist die Verschiedenheit in der Grösse der Zellen im Juni; einzelne besitzen bereits ein ansehnliches Protoplasma (Fig. 6 *1*), andere sind noch so klein wie im April (Fig. 6 *2*). Im Juli (Fig. 7) ist das Protoplasma körnig und nimmt bald die Nigrosin- bald die Eosinfärbung an (Fig. 7 *a*). Die sich färbenden Körnchen liegen in der Nähe der Gallengänge sehr dicht (Fig. 7 *g*), während sie in der Gegend der Gefässe sich ausbreiten und sich bald netzartig bald faserig anordnen (Fig. 7 *a*). An manchen Stellen liegen zwischen ihnen grössere nigrosinophile Körper (Fig. 7 *h*).

Die Kerne.

Obgleich die wesentliche Veränderung in der Grösse der Zellen, wie aus dem vorigen Abschnitte hervorgeht, von dem Protoplasma abhängt, sind doch auch die Durchmesser der Kerne in den verschiedenen Jahreszeiten verschieden. Ich gebe hier wieder die Mittelwerthe, aus zahlreichen Messungen.

	November	December	April	Juni	Juli
Längendurchm.	0·006 mm	0·0044 mm	0·0076 mm	0·0065 mm	0·065 mm.

Hierbei ergiebt sich das überraschende und für die Beurtheilung wahrscheinlich sehr wichtige Factum, dass die Grösse der Kerne ihr Maximum zu der Zeit hat (April), wo die Grösse der Zellen ein Minimum ist. Daraus folgt, dass man es nicht mit einem einfachen Schwund des Materiales aus den Zellen, sondern mit einem Vorgang der Umbildung derselben zu thun hat. Hierfür können noch weitere Anhaltspunkte gewonnen werden, zunächst einmal der Betrag der Variation, der innerhalb derselben Periode bei den Kernen vorkommt. Es sind die der längsten Durchmesser der Kerne.

	Maxima.	Minima.
November	0·008	0·004
December	0·0045	0·004
April	0·008	0·003
Juni	0·0085	0·004
Juli	0·016	0·004

Im Juli giebt es sehr viel grössere Kerne als in irgend einer anderen Periode (ein Blick auf Fig. 7 *b'* wird das Verhältniss dieser Riesenkerne klar machen) und doch ist die Durchschnittsgrösse kleiner als im April, weil es daneben auch sehr viel kleine giebt (Fig. 7 *c*). Ein weiteres Kriterium für den Wechsel der Zustände, dem die Kerne unterliegen, wird in ihrem Verhältnisse gegen die Färbemittel gefunden. Ogata hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass dem Jugendstadium der Zellen des Pankreas den Nebenkernen eine besondere Färbbarbeit durch das Safranin eigen ist; Gaule hat dann darauf hingewiesen, wie eine besondere Gattung von Kernen, die der Froschblutkörperchen fast stets, diese Election für Safranin zeigen und Stolnikow hat dann in der Leber mit Safranin färbbare Kerne von den mit Haematoxylin färbbaren unterschieden. In meinen Figuren sind die Originalfarben der Kerne möglichst genau wiedergegeben. Aus Stolnikow's Untersuchungen geht ferner hervor, dass das Verhältniss dieser beiden Arten von Kernen durch die Ernährung verändert wird. Ich habe die beiden Arten von Kernen, die ich der Kürze halber als blaue und rothe Kerne unterscheiden will, zu jeder Jahreszeit in der Leber gefunden, aber in sehr wechselnder Menge, wie dies aus den folgenden Zahlen hervorgeht, die die Anzahl der Kerne in einem gleichen Volumen der Leber und ferner in Procenten der Gesammtzahl angeben.

	In gleichem Volumen.		In Procenten der Gesammtzahl.	
	Rothe.	Blaue.	Rothe.	Blaue.
November	29	29·68	49·4	50·6
December	66·5	45·5	59·4	40·6
April	11·8	278·8	4·4	95·6
Juni	137·08	95·0	59·1	40·9
Juli	20·24	53·16	28·7	72·3

Die Curve, welche das Verhalten der rothen und blauen Kerne zu einander regulirt, ist sehr complicirt. Ich werde auch auf sie noch einmal zurückkommen. Einstweilen wäre daraus festzuhalten, dass im April fast alle Kerne blau sind, während das Maximum der rothen Kerne im Juni liegt. Man muss indessen nicht bloss die Farbe beachten, sondern auch den Reichthum der Kerne an färbbarer Substanz. Die Kerne sind im November dunkel und fast homogen mit nur undeutlicher Zeichnung (Fig. 3, *fb'*). Im December sind die Kerne kleiner, aber weniger tief gefärbt (Fig. 4, *fb'*) und die Kernkörperchen deutlicher. Im April sind die Kerne am grössten und zeigen eine sehr klare Zeichnung (Fig. 5, *fb'*), indem das Kernplasma fast farblos ist und Karyosomen und Plasmosomen sich deutlich hervorheben. Die Plasmosomen (Fig. 4 *d*) sind klein und man sieht sie hier und da ausserhalb der Kerne (Fig. 4 *d*), oder im Begriffe hervorzutreten

(Fig. 4 *d'*). Die Junikerne sind, wie schon oben erwähnt, unter sich sehr verschieden. Das Kernplasma ist nicht überall so klar wie im April und manchmal scheint der Kern nur aus hellem Plasma mit einzelnen Körnchen zu bestehen (Fig. 6 *A c*). Bemerkenswerth sind die hellrothen gekörnten Kerne, die in Leber und Endothelzellen vorkommen (Fig. 6 *A b'*). Die Plasmosomen sind auch hier ausgewandert (Fig. 6 *A d*), oder liegen an dem Rande des Kernes, nahe den hellen, wie Fett aussehenden Stellen, die sich hier finden (Fig. 6 *B d*). Gelegentlich erscheint ein Blutkörperchen an der Stelle eines Leberzellkernes von gekörntem Protoplasma umgeben (Fig. 6 *A e*). Das Kernbild im Juli ist höchst mannigfaltig. Die grossen bereits oben als Riesenkerne erwähnten Formen, welche von 10 bis 16 μ gross sind (Fig. 7 *b'*), kommen in sieben verschiedenen Arten vor.

1. Dieselben enthalten ein grosses Plasmosoma und sind dicht mit Karyosomen gefüllt (Fig. 7 *b'*).

2. Enthalten kein Plasmosoma, weniger Karyosomen und grenzen sich nicht scharf von dem Protoplasma ab (Fig. 7 *b''*).

3. Sind so wenig gefärbt, dass sie von dem umgebenden gleichfalls fast farblosen Protoplasma nur unbedeutend abstechen.

4. Sind gleichfalls blass, enthalten aber ein Plasmosoma.

5. Haben ganz die Eosinfärbung des Protoplasma's angenommen und sehen aus, wie eine Zelle ohne Kern.

6. Bestehen aus eosinophilem Plasma, in welchem wenige Körnchen erkennbar sind.

7. Bestehen aus eosinophilem Plasma, einem grossen Plasmosoma und groben, rothen Körnchen.

Diese grossen Kerne und zwar in ihren verschiedenen Varietäten, die man wohl als verschiedene Stadien ansehen kann, finden sich alle in bestimmten Regionen der Leber und zwar in der Nähe der grösseren Pfortaderäste resp. der Gallengänge, die diese begleiten. In einem Falle konnten zwei oder drei dieser grossen Kerne in der Uebergangsstelle eines Gallenganges in einen Lebertubulus constatirt werden. Ihre Lage in der Zelle ist bald dicht an dem das Blutgefäss berührenden Rande derselben und in das letztere hineinragend, bald liegen sie in der Mitte der Zelle von hellem Protoplasma umgeben. Sie werden nicht immer einzeln in der Zelle gesehen, oft finden sich zwei zusammen in derselben Zelle, entweder ein rother und ein blauer oder zwei blaue. Noch merkwürdiger ist das scheinbare Auspressen von ganz heller Kernsubstanz aus einem stark gefärbten Kern in Gestalt eines blassen Kernes. Auch aus diesen Kernen treten

Karyosomen oder Plasmosomen aus und werden frei in dem Zellprotoplasma gefunden oder bilden einen Fortsatz des Kernes, der gegen das Blutgefäss gerichtet ist.

Die kleinen Kerne in derselben Leber sind ebenso mannigfaltig wie die grossen. Je weiter man sich jedoch von den grossen Aesten der Vena portarum entfernt, desto gleichmässiger werden sie in ihrem Charakter.

Was die Zahl der Kerne in einer Zelle betrifft, so kommt es, wie eben bei der Beschreibung der Julileber bemerkt wurde, wohl vor, dass zwei Kerne in einer Leberzelle liegen, jedoch ist das nicht das Gewöhnliche, und wo es vorkommt, hat es seine besondere Bedeutung.

Die hier gegebene Darstellung erschöpft noch bei weitem nicht die Mannigfaltigkeit des Kernbildes, sie ist nur als ein erster Versuch anzusehen, gewisse Eigenschaften derselben zur Verfolgung des in den Kernen sich abspielenden Vorgangs der Neubildung zu verwenden. Dass die Kerne verschieden gross, dass sie verschieden reich an färbbaren Substanzen sind, dass neue Formen auftreten, wird man aus der Darstellung ohne weiteres ersehen und wohl auch als die wahrscheinlichste Lösung namentlich mit Bezug auf den Reichthum an neuen Formen, adoptiren müssen, dass es nicht dieselben Kerne sind, welche man immer wieder sieht, sondern dass immer neue Kerne entstehen und alte vergehen.

Intraacinöse Gallengänge.

Was ich hier so nenne, sind in der Froschleber, wie schon oben bemerkt, eigentlich die Lumina der Lebertubuli. Im Herbst und Winter sind sie nur bei genauer Einstellung sichtbar, im Frühjahr sind sie am weitesten und leicht zu erkennen und nachher nehmen sie an Weite wieder ab (Figg. 5*f.* und 7*f*).

Krystalle.

Unter diesem Titel muss ich eigenthümliche Phaenomene beschreiben, die zwar erst durch die Einwirkung des Sublimats in der Leber hervortreten und die insofern im Sinne der älteren Autoren als Kunstproducte zu betrachten sind, die aber trotzdem ihren Ausgangspunkt von wirklichen in dem Lebensprocess des Organs stattfindenden Veränderungen nehmen. Wenn man Organe in concentrirter Sublimatlösung erhärtet, so entstehen bekanntlich sehr leicht in denselben Niederschläge von Krystallen. Im hiesigen Laboratorium werden dieselben dadurch vermieden, dass die Organe bei der Temperatur des Brütofens mit destillirtem Wasser eine Stunde lang ausgewaschen werden. Dies genügt in der Regel, um die Leber vollkommen krystallfrei zu machen. Hier und da bleiben jedoch Krystalle zurück. Diese sind nun keineswegs mit den gewöhnlichen Niederschlagskrystallen

zu vergleichen, sie zeigen ganz andere Formen. Vor allem aber zeichnen sie sich dadurch aus, dass sie an ganz bestimmten Stellen in bestimmter Anordnung entstehen, z. B. an der Peripherie der Kerne, oder rings um die ausgewanderten Plasmosomen, oder im Verlauf der Lumina der Lebertubuli. Diese Stellen sind nicht in allen Lebern dieselben, es ist z. B. für eine Leber charakteristisch, dass die Krystalle an der Peripherie des Kerns sich finden, für eine andere, dass sie die Lumina der Lebertubuli begleiten. Es ist klar, dass an diesen bestimmten Stellen eine Ursache sich finden muss, welche das Hg des Sublimats in dieser unlöslichen Verbindung niederschlägt und das Wahrscheinlichste ist doch wohl, dass es sich hier um eine Substanz handelt, die an der betreffenden Stelle sich findet, die mit dem Hg eine in Wasser und Alkohol schwerlösliche Verbindung eingeht. Wäre diese Substanz unter allen Umständen z. B. in der Kernmembran vorhanden, so müssten wir stets die Krystalle an dieser Stelle erhalten. Sie tritt aber nicht in allen Lebern auf, sie ist also keines der constanten Bestandtheile des Kernes, sie tritt nur zeitweise auf in irgend einer der Perioden der Umformung des Kerns und wir dürfen sie daher wohl als bei dem Stoffwechsel des Kernes entstehend uns vorstellen. Die Krystalle finden sich jedoch nicht bloss an dem Kern, sie finden sich zu Zeiten auch an anderen Orten der Zelle, und sie sind ein Wegweiser um zu entdecken, wo die entsprechenden Substanzen sich in der Zelle hin verbreiten. Da dieses in einem gewissen Zusammenhang mit der bereits geschilderten Umformung der Zelle geschieht, so ist auch hierin ein Hülfsmittel gewonnen, um die Wanderung der Stoffe bei dieser Umformung zu verfolgen. Vor allem stehen die Krystalle in einer sehr innigen Beziehung zum

Pigmente.

Das Pigment kommt in der Leber in zwei Hauptvarietäten vor, als schwarzes sehr feinkörniges und als gelbes, grobkörniges, krystalloides. Das erstere findet sich hauptsächlich in besonderen Pigmentzellen, in jenen Pigmentinseln, deren Lage ich bei Erörterung des allgemeinen Baues der Leber schon besprochen habe. Im November lagert es sich längs der Gefässe und sitzt in den Endothelzellen, selten aber an den Enden der Tubuli. Im December sitzt es nicht bloss an den Gefässen, sondern nimmt einen Theil des Tubulus in Anspruch. Im April liegt es an den Gefässen dicht mit Kernen, die den Leberkernen ähnlich sind, umgeben, im Juni ist es vielfach möglich, Kerne in dem Pigment eingebacken zu sehen, da dasselbe nicht mehr so fest zusammengeballt ist. Das gelbliche grobkörnige Pigment zeigt, wie oben bemerkt, eine oft krystalloide Structur. Es liegt viel mehr in den Leberzellen selbst, nicht in besonderen Zellen, und zwar trifft man es im November in einzelnen Krystallen neben den Gallengängen (Fig. 3 *i*).

Im December liegt es in der eosinophilen Substanz (Fig. 4 *i*) und in den Endothelzellen (Fig. 4 *i'*), im April in der Nähe der Kerne, als ob es aus diesen heraustrete (Fig. 5 *i*), im Juni gleichfalls in der Nähe der Kerne und in diesen selbst (Fig. 6 *i*), im Juli wieder im Protoplasma. Es kann nach den Uebergangsstufen, die man findet, gar keinem Zweifel unterworfen sein, dass dieses gelbe Pigment in enger Beziehung zu den Krystallen steht, die im vorigen Abschnitt erwähnt wurden. Oft findet man namentlich um die Kerne gelagert beides zusammen, und oft kann man nicht unterscheiden, was schon Pigment und was noch Krystall ist. Ich sage was schon Pigment ist, denn es ist nach der Aufeinanderfolge der einzelnen Veränderungen kaum einem Zweifel unterworfen, dass das Pigment eine spätere Stufe darstellt. Daraus ergiebt sich dann ferner, dass die Krystalle von einer Substanz herrühren, die auftritt, wenn das Pigment entsteht und zwar namentlich, wenn es aus den Kernen entsteht.

Wie das Pigment sich in der Leber vermehre und vermindere, habe ich zunächst mit Hülfe einer exacten Methode festgestellt, um daraus einen Anhalt zu gewinnen für die Vergleichung mit den anderen Elementen der Leber. Es wurde das Areal bestimmt, welches das Pigment in einem Leberschnitt von gegebener Dicke im Verhältniss zum Gesammtareal des Schnittes einnahm. Wenn dies auf einer genügenden Anzahl von Schnitten geschehen war, so konnte die erhaltene Mittelzahl als für das Verhältniss der Menge des Pigments zur Gesammtmasse der Leber maassgebend betrachtet werden, da man sich die Leber ja aus lauter solchen Schnitten zusammengesetzt denken kann.

Die Bestimmung des Areals geschah, indem mit Hülfe eines Abbé'schen Zeichenapparates die Conturen des Pigmentes auf ein Quadratmillimeterpapier eingetragen wurden und die Zahl der umschlossenen Quadrate, ebenso wie die Gesammtzahl der Quadrate bestimmt wurde.

Dabei ergaben sich in Procenten des Gesammtvolums für Pigment

November	0·7
December	4·13
April	11·12
Juni	2·77
Juli	0·68

Es zeigt sich also vom November bis April, also während der Hungerperiode, eine ausserordentliche Vermehrung des Pigments, darauf mit Beginn der Fressperiode eine rasche Verminderung; im Juli ist der Pigmentgehalt wieder der gleiche wie im November. Diese Vermehrung des Pigments aber lässt sich verfolgen in dem Auftreten des gelben grobkörnigen Pigments an den Kernen, in dem Sammeln desselben zu Anhäufungen im

Protoplasma, in dem Auftreten einzelner Pigmentzellen in den Tubuli und in der Bildung immer grösserer Pigmentzellhäufchen. Daraus folgt aber, dass in letzter Instanz das Pigment seinen Ursprung in einer Umbildung der Kerne findet, bez. dass es aus einer Substanz entstehe, welche bei Umbildung oder dem Untergang der Kerne auftrete und welche ihr Entstehen durch die Eigenschaft verrathe, bei dem Behandeln mit Sublimat in Wasser und Alkohol unlösliche Krystalle zu bilden.

Blutgefässe und Blutkörperchen.

Mit dem Pigment in nahem Zusammenhang steht der Wechsel der Blutdurchströmung in der Leber. Ich habe versucht, auf eine ähnliche Weise wie für die Menge des Pigments einen Maassstab zu gewinnen für die Blutdurchströmung durch das Areal der Blutgefässe, das in derselben Weise gemessen wurde. Die Zahlen sind die folgenden:

Blutgefässe in Procenten des Gesammtareals.

November	17·23
December	10·105
April	7.47
Juni	9·82
Juli	6.58

Die Durchströmung mit Blut hat also ein Maximum im November, nimmt dann fortwährend ab bis April, worauf sie wieder zuzunehmen beginnt bis Juni, um im Juli abermals abzunehmen.

Auch die Blutkörperchen, die sich in den Lebergefässen finden, zeigen einige Veränderung. Im Herbst färben sie sich mit Eosin, aber ihre Kerne nehmen kein Kernfärbemittel auf und sind daher undeutlich oder unsichtbar (Fig. 3 *k*). Im Laufe des Winters werden sie blasser, d. h. sie verlieren die Fähigkeit sich mit Eosin zu färben und erscheinen nun in ihrem natürlichen gelben Farbstoff. Der Kern bleibt unsichtbar (Figg. 4 und 5 *k*). Ihre Form wird unregelmässig und sie werden kleiner. Diesen Charakter behalten sie bis Juni, wo sie tief gelb werden, d. h. wo ihr natürlicher Farbstoff sehr tief auftritt und wo ihre Kerne häufig eine Safraninfärbung annehmen (Fig. 6 *k*). Diese gefärbten Kerne erscheinen bald homogen, bald zeigen sie eine deutliche Structur. Junge und unentwickelte Blutkörperchen finden sich um diese Zeit in den Gefässen (Fig. 6 *A k'*), zum Theil auch in den Leberzellen (Fig. 6 *A e*) oder in den Endothelzellen eingeschlossen liegend. Später, im Juli, nimmt das Protoplasma der Blutkörperchen zum Theil die Eosinfärbung an, zum Theil bleiben dieselben gelb. Das letztere ist besonders der Fall mit denjenigen, die in grösseren Pfortaderästen oder in den Capillaren in deren Umgebung liegen. Bei diesen sind auch

die Kerne ganz blass oder gar nicht gefärbt, während in den andern Bezirken die Kerne den Farbstoff leicht annehmen und deutlich hervortreten. Diese Befunde bezeugen, dass auch in den Blutkörperchen mit der Jahreszeit eine Veränderung eintritt. Ich weise übrigens darauf hin, dass dieselben sich nur auf die Blutkörperchen beziehen, die sich in der Leber finden. Diejenigen, die in anderen Organen liegen, weisen zum Theil ähnliche, zum Theil andere Veränderungen auf, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.

Um nun sich annähernd ein Bild zu machen, welchen Zusammenhang alle diese Veränderungen haben, wird es nothwendig sein, die Befunde noch einmal nach den Monaten kurz zusammenzustellen.

November (Fig. 3).

Befund. Zellen gross. 0.0292 mm Durchmesser 58·6 auf Einheit des Volumens.

Protoplasma. Enthält nigrosinophile und eosinophile Mikrosomen.

Kerne. Mittel 0·006. Maximum 0·008. Minimum 0·004. Roth zu Blau = 29 : 29.6.

Pigment. Vorzüglich gelb, vereinzelt. 0·7 des Gesammtareales.

Blutgefässe. Weit. 17·23 des Gesammtareales.

Blutkörperchen. Eosinophil.

Deutung. Reichliche Durchströmung, grosse gut ernährte Zellen, in dem Protoplasma Ablagerung eines Vorrathes von Eiweiss und kohlenhydratreichen Substanzen in besonderen Körpern. Die Färbung der Blutkörperchen hinweisend auf eine Ladung mit ähnlichen Substanzen, die sie der Leber zu- oder von ihr wegführen. Fast kein Pigment.

December (Fig. 4).

Befund. Zellen kleiner. 0·0162 Durchmesser. 112.06 auf die Einheit des Volumens.

Protoplasma enthält an Stelle der Mikrosomen, feinkörnige eosinophile Massen.

Kerne. Mittel 0.0044. Maximum 0·0045. Minimum 0.0040. Verhältniss von Roth zu Blau = 66·5 : 45·5.

Pigment. Schwarz und gelb, in den Tubuli 4·13 des Gesammtareales.

Blutgefässe. Enger. 10.105 des Gesammtareales.

Blutkörperchen. Färben sich nicht, enthalten auch nicht viel natürliche Farbstoffe.

Deutung. Die Blutcirculation durch die Leber hat nachgelassen, die Zufuhr neuen Materiales hat ganz aufgehört. Es werden die in den Leber-

zellen niedergelegten Vorräthe angegriffen. Die Mikrosomen lösen sich auf in feinkörnige Massen, weil sie in dieser Form für die weitere Verwendung angreifbarer sind. Auch das fetthaltige Stroma der Leberzelle wird angegriffen und die Leberzelle wird als Ganzes kleiner. Die Kerne werden ärmer an Chromatinsubstanz, und die letztere ändert theilweise ihre Zusammensetzung (Annahme des rothen Farbstoffes statt des blauen), weil sie an der Veränderung des im Protoplasma aufgespeicherten eosinophilen Materiales sich betheiligt. Die Vermehrung des Pigmentes ist eine Consequenz der Verkleinerung der Leberzellen. Auch die Blutkörperchen sind ärmer an Stoffen geworden, indem auch von ihnen der Organismus zehrt.

April (Fig. 5).

Befund. Zellen klein 0·012 mm. 290·06 in der Einheit des Volumens.

Protoplasma. Grösstentheils geschwunden, keine Einlagerung.

Kerne. Gross. Deutliche Zeichnung. Mittel 0·0076. Maximum 0·008. Minimum 0.003. Verhältniss von Rothen zu Blauen = 11·8 : 278·8.

Pigment. Schwarzes und gelbes. Das letztere krystallähnlich, an und um die Kerne. 11.12 Procent des Gesammtareales.

Blutgefässe. Eng. 7·47 Procent des Gesammtareales.

Blutkörperchen. Blass, unfärbbar, klein und unregelmässig.

Deutung. Die während des Winters auf Kosten der aufgespeicherten Vorräthe stattgefundene Zehrung hat das Protoplasma der Leberzellen aufgebraucht, es sind nur die Kerne mit einer geringen Umgebung übrig geblieben. Die Kerne sind arm an Chromatinsubstanz und enthalten nur eine Art derselben. Dieselben sind jedoch grösser, weil sie in einem Stadium des Zerfalles begriffen sind, bei dem aus ihrer Chromatinsubstanz Pigment gebildet wird. Nachdem zuerst das Protoplasma der Leberzellen verbraucht wurde, wird nun auch das Nuclein angegriffen, jedoch nicht in gleichem Sinne verbraucht, sondern zum Theil umgewandelt und in besonderen Zellen als Pigment aufgespeichert. Die Blutkörperchen sind gleichfalls in einem veränderten, theilweise verbrauchten oder erschöpften Zustande.

Juni (Fig. 6).

Befund. Zellen grösser. 0·0172 Durchmesser. 232·06 auf die Einheit des Volumens.

Protoplasma. Enthält Fett oder fettähnliche Substanzen, namentlich an den Rändern des Kernes. Verhält sich in verschiedenen Zellen sehr verschieden.

Kerne. Sehr variabel. Mittel 0·0065. Maximum 0.0085. Minimum 0·004. Verhältniss von Roth zu Blau = 137·08 : 95·0. Zeichnung im allgemeinen deutlich.

Pigment. Nimmt ab. Findet sich in der Nähe der Kerne. 2·77 des Gesammtareales.

Blutgefässe. Weiter. 9·82 des Gesammtareales.

Blutkörperchen. Reicher an Farbstoff. Kerne färbbar. Junge und unentwickelte Formen.

Deutung. Es hat eine erneute Zufuhr von Ernährungsmaterial zur Leber stattgefunden. Die Zellen beginnen sich wieder zu vergrössern. Das Material wird jedoch noch nicht in den Zellen aufgespeichert, sondern gelangt unter Vermittelung der Kerne, deren Betheiligung durch die Safraninfärbung verrathen wird, für einen Process in Verwendung, der mit dem Verschwinden des Pigments aus der Leber zusammenhängt. Die gleichzeitige Wiederherstellung der Blutkörperchen und das Auftreten junger, unentwickelter Formen von Blutkörperchen in den Gefässen deuten darauf hin, dass dieser Vorgang die Erneuerung des Blutes ist.[1]

Juli (Fig. 7).

Befund. Zellen fast so gross wie im November. 0·0274 mm Durchmesser. 73·04 in der Volumeneinheit.

Protoplasma. Die nigrosinophile Substanz in Masse um die Lumina angehäuft, aussen faserige oder netzartige Structur.

Kerne sehr variabel. Mittel 0·0065. Maximum 0·016. Minimum 0·004. Deutliche Zeichnung. Verhältniss von Roth zu Blau = 20·2 : 53·16.

Die grössten Kerne in mannigfachen Formen in der Nähe der Gallengänge und Pfortaderäste.

Pigment fast verschwunden.

Blutgefässe eng.

Blutkörperchen zum Theil eosinophil mit saphranophilen Kernen.

Deutung. Nachdem der Vorgang der Erneuerung des Blutes zum grossen Theil abgelaufen, werden die nun der Leber zugeführten Materialien zum Wachsthum der Leber selbst verwendet, namentlich zur Neubildung von Leberzellen, welche durch die grossen als Riesenkerne bezeichneten Kerne vermittelt werden. Dass diese wesentlich in der Nähe der Pfortaderäste sich finden, deutet darauf hin, dass 1. das Wachsthum durch das von

[1] Betreffs der Wahrscheinlichkeit einer solchen cyklischen Erneuerung des Blutes vergl. den oben citirten Vortrag von Gaule auf der Strassburger Naturforscher-Versammlung.

der letzteren zugeführte Ernährungsmaterial angeregt wird, und 2. dass es wesentlich an den Uebergangsstellen der Gallengänge in die Lebertubuli stattfindet, denn die finden sich ebendaselbst.

Gesammtdeutung.

Meine Meinung über den Zusammenhang aller von mir beobachteten Thatsachen kann ich nun in wenigen Worten resumiren. Die Leber dient nicht bloss als Magazin für die Stoffe, die als Wintervorrath dienen. Wie alle die Zelle wesentlich berührenden Vorgänge ist auch dieser mit einer Erneuerung der Zelle verknüpft. Diese Erneuerung der Leberzellen aber wird (am deutlichsten durch die Umformung, welche das Kernmaterial im Pigment erleidet) verknüpft mit der Erneuerung des Blutes. Dadurch wird augenscheinlich, wie der Ausgangspunkt für die letztere der Wechsel in der Nahrungsaufnahme ist, und es scheint in der letzteren der Schlüssel für die in den Organismen sich abspielenden periodischen Processe gefunden. Im Groben scheidet sich für die Leber das Jahr in zwei Perioden, die eine im Juli beginnend und im November endend, Periode des Wachsthums, und die andere im December beginnend und im Mai endend, Periode des Verbrauchs. Auf die zahlreichen, nicht die eigentlich cyklischen Veränderungen betreffenden Fragen, die sich an diese Befunde anknüpfen, namentlich auf das histologische Verhältniss bei der Blutbildung und die Arbeitstheilung zwischen Leber und Milz kann ich hier nicht näher eingehen. Eine solche Untersuchung wird aber jedenfalls auszugehen haben von dem Verhältniss der Leberzellkerne zum Pigment einerseits und von dem Verhältniss des Pigmentes zur Blutbildung andererseits.

Zürich, 5. August 1886.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. III.)

Fig. 1. Tubuloser Bau der Fröschleber nach Injection von salpetersaurem Natron in's Blut. *A.* Blutgefässe. *B.* Lebertubuli. *C.* Pigmentzellenhaufen. *B'* Längsschnitt. *B''* Querschnitt eines Tubulus. *D* Bindegewebe.

Allen Abbildungen gemeinschaftlich sind folgende Bezeichnungen:

a Peripherer Theil der Zelle.
b Kerne der Zelle. *b'* Riesenkerne, überhaupt besondere Färbungen der Kerne.
c Kleine unsichere Kerne.
d Austretendes Plasmosoma. *d'* Freies Plasmosoma.
e Blutkörperchenähnliche Einschlüsse in den Leberzellen.
f Lumen der Lebertubuli, entsprechend den intraacinösen Gallengängen.
g Eosinophile Körper im centralen Theil der Zelle, nahe bei *f*.
h Nigrosinophile Körper im centralen Theil der Zelle, nahe bei *f*.
i Krystalle, bez. gelbes Pigment in den Zellen.
k Blutkörperchen im Innern der Gefässe,
l Endothelzellen.
m Fetttropfenähnlicher Raum am Rande des Kerns.

Fig. 2. Uebergang eines interacinösen Gallenganges *B'* in einen Lebertubulus. *B* Uebergangsstelle bei *x*. *ff* Lumen.

Fig. 3. Leber im November.

g' g'' krystallähnliche Formen der eosinophilen Körper *g'''*, hervorgehend aus dem Kern. *g''''* ausstrahlende nigrosinophile Körner vom Kern.

Fig. 4. Leber im December.

g eosinophiles körniges Protoplasma im centralen Theil. *g''''* eosinophiler Körper, hervorgehend aus dem Kern. *i* Krystalle, übergehend in Pigment. *k* Blutkörperchen ohne ges. Kern. *K'* Blutkörperchen mit Kern. *l* Endothelkern.

Fig. 5. Leber im April.

a Protoplasma im peripheren Theil der Zelle (im centralen geschwunden). *b* Kerne mit deutlicher Zeichnung, *b'* ohne Plasmosoma, *b''* mit grossem Plasmosoma. *d* ausgetretenes Plasmosoma. *d'* ausgetretenes Plasmosoma mit Krystallen besetzt. *f* deutliche Gallengänge (Lumina der Lebertubuli). *i* Krystalle an der Kernmembran. Uebergang in Pigment. *k* Blutkörperchen ohne Kern.

Fig. 6 *A* und *B*. Leber im Juni.

A *1* Zellen mit reichlichem, *2* Zellen mit spärlichem Protoplasma.
a peripherer, heller, durchsichtiger Theil der Zelle.
b' blasse Form der Kerne. *b''* röthliche körnige Kerne.
d austretendes Plasmosoma.
e in der Leberzelle eingeschlossenes Blutkörperchen.
i krystallähnliches Pigment.
k Blutkörperchen mit saphranophilem Kern.
k' unentwickelte Formen der Blutkörperchen.
B *d* Plasmosoma am Rande eines Kerns und des Fetttropfens *m* liegen.
d' ausgetretenes Plasmosoma mit Krystallen besetzt.

Fig. 7. Leber im Juli.

a Peripherer heller Theil der Zellen. *b'* Riesenkern mit grossem Plasmosoma. *c* kleine Kerne. *g* nigro-eosinophiles Protoplasma im centralen Theil der Zelle, *h* Körper in demselben.
C Endothelkerne.
D Bindegewebe.

Beitrag zur Kenntniss der physiologischen Wirkung des Antipyrins.

Von

Wera Iwanoff
aus Moskau.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Zürich.)

(Hierzu Taf. IV.)

Das von Dr. Knorr (1) in Erlangen synthetisch dargestellte und von Filehne (2) zuerst erprobte und empfohlene Antipyrin hat die chemische Zusammensetzung $C_{11}H_{12}N_2O$ und wird folgendermaassen gewonnen: Indem das Phenylhydrazin mit Acetessigester behandelt wird, bilden sich Alkohol, Wasser und Methyloxychinizin; dieses letztere mit Jodmethyl behandelt, giebt Dimethyloxychinizin, oder, was dasselbe ist, Antipyrin:

$$\underset{\text{Phenylhydrazin}}{C_6H_5N_2H_3} + \underset{\text{Acetessigester}}{C_6H_{10}O_3} = H_2O + C_2H_5OH + \underset{\text{Methyloxychinizin}}{C_{10}H_{10}N_2O}$$

und

$$C_{10}H_{10}N_2O + CH_3J = HJ + \underset{\text{Antipyrin.}}{C_{11}H_{12}N_2O}.$$

Es ist bereits drei Jahre, seitdem das Antipyrin seine erste therapeutische Anwendung erhalten hat; gegenwärtig spielt es eine so bedeutende Rolle in der medicinischen Welt, dass es als Antipyreticum *par excellence* betrachtet werden kann. Dessen ungeachtet beruht diese Anwendung, so zu sagen, auf einer rein empirischen Grundlage. Ob bei der unzweifelhaften antipyretischen Wirkung des Mittels die Stoffwechselstätte, das Nerven- oder Circulationssystem in Frage kommen, oder ob alle zusammen und in wie weit — das sind alles Aufgaben, mit welchen die Zukunft sich zu befassen hat. Die bis jetzt erschienenen Arbeiten über das Antipyrin und dessen Wirkungsweise behandeln fast ausschliesslich die klinische Seite der

ganzen Frage. Die klinischen Erfahrungen von verschiedenen Autoren (Filehne (2), Guttmann (3), Falkenheim, Demme (6), Penzoldt (4), Reihlen (7), v. Noorden (9), May (11) u. s. w.) stimmen insofern überein, als alle in dem angewendeten Stoff ein sehr starkes Antipyreticum, bez. ein vortreffliches Mittel bei den fieberhaften Krankheiten gefunden haben. Die Darreichung des Antipyrins erfolgt gewöhnlich von 4 bis 6 grm in stündlicher Aufeinanderfolge von je 2 grm. Die Grösse der dabei erzielten Temperaturerniedrigung beträgt 2 bis 3° C. Die Dauer der antifebrilen Wirkung vom Maximum des Temperaturabfalls bis zum Maximum der Temperaturerhöhung erstreckt sich auf 5 bis 6 Stunden, oft noch mehr. Im Allgemeinen richtet sie sich nach dem Krankheitsfall und nach der Grösse der Gabe. Die Temperatur sinkt allmählich und bleibt beim Minimum des Abfalls 1 bis 2 Stunden stehen.

Als nachtheilige Nebenwirkungen sind von diesen Autoren Erbrechen, Exanthem und starke Schweisse angeführt, welche jedoch nur verhältnissmässig selten auftreten. Collapse und Schüttelfröste fehlen ganz.

Das Antipyrin bleibt auch nicht wirkungslos auf das Herz, indem von drei Beobachtern: v. Noorden, Cohn und Müller, auf Grund von Aufnahmen mittelst Sphygmomanometer und Sphygmograph, festgestellt ist, dass es eine Zunahme der Wandspannung und des Blutdruckes zur Folge hat. Die Wirkung des Antipyrins zeigt sich schon 20 Minuten nach der Aufnahme, was auf eine ungemein rasche Resorption hinweist. Die Ausscheidung geschieht durch den Harn, was sehr leicht mit der Eisenchloridprobe nachzuweisen ist, indem das Eisenchlorid mit Antipyrin ein schönes Bordeauxroth giebt.

Es wurde bei Antipyrinbehandlung der Harn vielfach auf verschiedene Verhältnisse von Harnstoff, Stickstoff, Schwefelsäure und Kochsalz untersucht, aber die Resultate der Untersuchungen scheinen nicht immer übereinzustimmen. Dr. Wyczkowski (12), der in seiner Arbeit über Antipyrin und die Wirkung desselben, hauptsächlich den Stoffwechsel in's Auge fasste, indem er seine Schlüsse fast ausschliesslich aus der Harnuntersuchung ableitete, fand folgende Resultate:

1. Mit der Erniedrigung der Temperatur geht Hand in Hand eine Verminderung des Stoffwechsels, denn fast bei allen durch Antipyrin entfieberten Kranken wurde der Harn an Harnstoff, überhaupt Stickstoff ärmer. Diese Verminderung der Harnstoffmenge betrug von 3 bis 30 grm und die der Stickstoffmenge 5 bis 16 grm in 24 Stunden. Aber derselbe Autor giebt Fälle an, wo die Menge des Harnstoffs, statt sich zu vermindern, sich vergrösserte, obgleich nicht so stark: Die Vermehrung des Harnstoffs betrug 2 bis 24 grm in 24 Stunden.

2. Das Quantum von Kochsalz im Harn verminderte sich wesentlich, ja in manchen Fällen bis auf Null, wenn auch der betreffende Patient grössere Mengen Chlornatrium zu sich nahm.

3. Es erwies sich eine Vermehrung der an organische Körper gebundenen Schwefelsäure auf Kosten der anorganisch gebundenen; das Verhältniss war meistens wie 1:6. Müller fand das Verhältniss wie 1:12.

Es ist hier noch eine Arbeit von Prof. Demme (6) in Bern zu erwähnen, in welcher er, auf Grund von Thierversuchen, das Antipyrin als ein allgemeines Protoplasmagift erklärte. Zuerst beobachtete er Steigerung, dann Herabsetzung der Erregbarkeit des Herzens und der Nervencentra. Die mit Antipyrin vergifteten Frösche und Kaninchen zeigten zuerst erhöhten, dann verminderten Blutdruck, dann Krämpfe und Lähmung der Extremitäten. Als weitere Erscheinungen bei der Vergiftung sind Pupillenstarre und Herzstillstand aufzuweisen.

Die über das Antipyrin vorliegenden Untersuchungen lassen es demnach als wahrscheinlich erscheinen, dass seine die Temperatur des Körpers beeinflussende Wirkung auf eine Verminderung der Wärmeproduction zurückzuführen sei, und zwar in Folge einer Herabsetzung des Stoffwechsels, bei der die Umsetzung der stickstoffhaltigen Bestandtheile vermindert ist. Welcher Art diese Veränderung ist, wissen wir freilich nicht, da wir ja über die Beziehung der stickstoffhaltigen Bestandtheile zur Wärmebildung noch wenig unterrichtet sind. Es liegt aber die Vermuthung nahe, dass in der Leber — in welcher der Organismus bei der Nahrungsaufnahme seinen Vorrath an spannkraftführendem Material aufzuspeichern pflegt und der wir wegen der Beziehung der Gallen- und Blutbestandtheile den grössten Einfluss auf die Zusammensetzung des Blutes zuschreiben — derartige Veränderungen des Gesammtstoffwechsels am ehesten ihren Ausdruck finden.

Ich habe deshalb auf Veranlassung des Prof. Gaule die Wirkung des Antipyrins auf die Leber untersucht und zwar mit Hülfe der histologischen Methoden, welche zwar nicht direct die Veränderung des Stoffwechsels zu beobachten gestatten, aber einen Einblick in die Veränderungen des Zellenlebens gewähren. Und es ist doch nur durch die Erkenntniss dieser letzteren, dass wir tiefer in die chemischen Umsetzungen im Organismus eindringen können. Es mag befremden, dass ich zu meinen Untersuchungen den Frosch — einen Kaltblüter — wählte. Doch wissen wir, dass auch die Kaltblüter Wärme produciren und dass der Verlauf der den Stoffwechsel ausmachenden Processe und die Rolle der Leber bei denselben die gleichen sind, wie bei den warmblütigen Thieren. Sie gewähren ferner den Warmblütern gegenüber den grossen Vortheil, dass man ihre Zellen vor den Veränderungen des Absterbens viel leichter schützen kann, dass man daher

aus dem Befund der nach einer gewissen Methode hergestellten Praeparate Schlüsse auf die Verhältnisse in den lebenden Zellen ziehen kann. Dazu kommt noch die Erwägung, dass durch eine Reihe von bereits vorliegenden Erfahrungen festgestellt ist, wie die Wirkung der Erhärtung, Färbung und der gesammten Methodik für die Zellen des Kaltblüters zu verwerthen ist. Dass das Antipyrin auf den Frosch wirkt, ist aus früheren Untersuchungen bekannt. Meine Versuche an Fröschen wurden nur an einer Art derselben, nämlich an den Temporarien ausgeführt. Angenommen, dass ein Frosch durchschnittlich 50 grm wiegt und ein Mensch 50 kgrm und der letztere ohne Lebensgefahr 5 grm Antipyrin bekommen kann, so müsste bei dieser Bedingung der Frosch tausend Mal weniger bekommen, d. h. 0·005 grm. Nehmen wir eine noch einmal so kleine Dosis — 0·0025 grm und eine noch einmal so grosse — 0·01 grm und verfolgen die Wirkung des Giftes in diesen drei Dosen auf die Leber des Frosches, sowie das Verhalten des Thieres in verschiedenen Zeiträumen: nach $^1/_2$, 2, 6 und 24 Stunden.

Es stellt sich nun die Frage, was bezweckt diese Art der Versuchsanordnung?

Mit der allmählichen Steigerung der Dosis erreicht man nicht nur die Möglichkeit, die einfache Thatsache ihrer Wirkungsweise zu constatiren, sondern man erhält hiermit eine Reihe von vergleichbaren Bildern, die noch ausserdem ein Urtheil über ihre gegenseitigen Verhältnisse auszusprechen erlauben. Was die verschiedenen Zeiträume betrifft, in welchen die Leber zur Untersuchung kam, so verfolgte ich damit den Zweck, die Leberzelle im Auge zu behalten während des ganzen Cyclus der durch das Gift verursachten Aenderungen, von dem Moment an, wo sie das Gift in ihr Inneres aufgenommen hat, bis zu dem Moment, wo sie sich seiner entledigt hat. Das Antipyrin wurde in den Rückenlymphsack mit der Pravaz'schen Spritze eingeführt und das Thier beobachtet.

Das Verhalten der vergifteten Frösche während der ersten halben Stunde bei verschiedenen Dosen Antipyrin war verschieden:

1. Dosis 0·0025 grm.

Wenig Auffallendes im äusseren Verhalten: Die Bauchdecken und Hinterbeine stark injicirt; allmähliche Veränderungen der Hautfärbung, die immer dunkler wird. Die Spontanbewegungen scheinen etwas unterdrückt; die Reflexe sind vollständig erhalten.

2. Dosis 0·005 grm.

Dieselbe Injection und Hautfärbung wie vorher. Beim Klopfen auf den Tisch macht das Thier keine Bewegungen. Die Reflexe sind etwas träger.

3. Dosis 0·01 grm.

Der Frosch ist aufgeregt, nach 10 Minuten jedoch wieder vollständig ruhig. Reflex — sehr schwach. Nach 15 Minuten bemerkt man Nachschleppen der Hinterbeine und eine sonderbare gekreuzte Stellung derselben. Nach 20 Minuten auf den Rücken gelegt, bleibt der Frosch einige Minuten unbeweglich, dann dreht er sich ungeschickt um. Die Farbe am Rücken geht aus hellbraun in tief- bis schwarzbraun über. Herzcontraction: unregelmässig; Athmung: aussetzend.

Daraus folgt, dass die Erscheinungen, die bei schwachen Dosen bloss in Aenderung der Hautfarbe und Injection bestehen, bei stärkeren Dosen sich bis zum völligen Collaps steigern. Aber dieser Collapserscheinungen ungeachtet, erholten sich die Frösche allmählich wieder. Erst bei einer Dosis von 0·05 grm verfielen die Thiere in einen Zustand, von dem sie sich nicht mehr erholen konnten. Ich beobachtete nämlich eine motorische Lähmung und eine ausserordentliche Hyperaesthesie: Bei leisester Berührung oder beim Klopfen auf den Tisch, sah man in dem ganzen Körper des Thieres fibrilläre Zuckungen eintreten, die später ununterbrochen bis zum Tode fortdauerten. Kurz vor dem Tode wurde beim Frosche der Ischiadicus blossgelegt und mit dem faradischen Strom an dem Nerven geprüft: es erfolgte keine Zuckung, bei directer Muskelreizung aber bemerkte man eine deutliche Zuckung; es scheint demnach, als wirke das Gift in grösseren Dosen dem Curare ähnlich. Bezüglich der Maximaldosis muss ich bemerken, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass die heisse Jahreszeit (Mai und Anfang Juni) die Thiere wenig resistent macht, so dass 50 mgrm nicht streng als absolut tödtlich wirkende Dosis betrachtet werden kann.

Bevor ich nun zum mikroskopischen Befund in den Leberzellen übergehe, will ich die Erhärtungs- und Färbemethode, die ich bei meinen Versuchen angewendet habe und die schon so gute Resultate geliefert, mit einigen Worten berühren (13). Bei einem noch lebenden Frosch wurde mit einem Scheerenschnitt die Bauchhöhle eröffnet und ein Stück Leber abgeschnitten, das direct in ein schon bereit stehendes Gefäss mit etwas erwärmter concentrirter wässeriger Sublimatlösung hineinfiel, worauf das Gefäss in den Brütofen gestellt wurde. Aus der Sublimatlösung wurde das Leberstück dann in destillirtes Wasser gebracht und nachdem es $^1/_2$ Stunde in demselben bei 40° C. ausgewaschen worden war und ferner 2 bis 3 Stunden in 50procentigem Alkohol, 24 Stunden in absolutem Alkohol, 24 Stunden in Nelkenöl bei 40° C. und zuletzt 2 bis 3 Stunden in Terpentinöl bei 40° C. gelegen hatte, kam es in eine Mischung von gleichen Theilen Paraffin und Terpentin auf 12 Stunden und endlich auf 2 bis 3 Stunden in reines Paraffin von 55 bis 60° C. auf dem Wasserbad zu stehen. Das heisse Paraffin mit dem Leberstück wurde dann in eine dazu geeignete Schale

ausgegossen und rasch erkalten lassen. Die Schnitte, mit einem Mikrotom ausgeführt, wurden auf Objectträger mit Alkohol aufgeklebt und dann der vierfachen Färbung ausgesetzt: dem Haematoxylin, dem Nigrosin, dem Eosin und dem Safranin, da bei gleichzeitiger Anwendung jeder dieser Farbstoffe einen besonderen Zellenbestandtheil färbt. Das Haematoxylin und das Safranin färben die Kerne, das Eosin und das Nigrosin das Protoplasma. In Bezug auf die Wirkung dieser Farbstoffe verweise ich auf die Arbeiten von Ogata, Stolnikow und Leonard (13). Bevor ein Praeparat von einer Färbung zur anderen überging, wurde es gut ausgewaschen, damit der überschüssige Farbstoff das Bild nicht überdecke. Nachdem die Färbung vollendet war, habe ich die Praeparate successiv mit Alkohol, Nelkenöl und Xylol behandelt und endlich in Canadabalsam eingelegt.

In der ersten Versuchsreihe, die die Vergiftung mit drei verschiedenen Dosen: 0·0025, 0·005 und 0·01 grm nach einer halbstündigen Wirkung darstellt, sieht man folgende Veränderungen in den Leberzellen. Die Kerne sind entweder von normaler Grösse oder zwei- bis dreimal vergrössert, unregelmässig; manche von ihnen zeigen einen Einriss in ihrer Kernmembran und einen Austritt des Inhalts in's Innere der Leberzelle. Die Leberzellen selbst sind reicher an Protoplasma, einige von ihnen sind auch vergrössert: diejenigen nämlich, welche die in der eben beschriebenen Weise veränderten Kerne umschliessen. Dabei zeigt es sich, dass mit der Stärke der vergiftenden Dosis sich die Erscheinungen in den Leberzellen nicht ändern, dass aber die Zahl der Leberzellkerne, welche sich an denselben betheiligen, wächst. Es findet also keine qualitative Aenderung, sondern nur eine quantitative Steigerung der Wirkung auf die zelligen Elemente statt.

Die erste Versuchsreihe wird durch die Figg. 1, 2, 3 dargestellt, auf denen die betreffenden Veränderungen der Kerne bei $1aa_1$, bei $3aa_1$ u. a. O. ersehen werden können.

Die zweite Versuchsreihe umfasst die Veränderungen der Leber nach einer zweistündigen Wirkung der drei verschiedenen Dosen:

Die Leberzellen sind kleiner als die normalen, das Protoplasma weniger reich um die Kerne herum; manche Kerne sind blass, fast durchsichtig, als wäre nur ein feines Gerüst da zu sehen. Bei stärkeren Dosen zeigen die Kerne eine ganz schwache Granulirung; dabei sieht man im Protoplasma oder dicht an die Kernmembran anliegend tief mit Haematoxylin gefärbte Gebilde, welche wahrscheinlich den ausgetretenen Theil der Chromatinsubstanz darstellen.

Diese Verhältnisse werden verdeutlicht durch Fig. 4 (Vergiftung mit 0·0025 grm), Fig. 5 (Vergiftung mit 0·005 grm) und Fig. 6 (Vergiftung mit 0·01 grm), welche die zweite Versuchsreihe, also die Veränderungen nach 2 Stunden umfassen.

Die erblassten Kerne sind sichtbar in Fig. 4 aa^1, die daneben liegenden Massen von Chromatinsubstanz besonders in Fig. 5 b^1. Bei c Fig. 6 sind Blutgefässe mit Blutkörperchen darin, bei Fig. 5 d Pigment.

Der Unterschied der drei verschiedenen Lebern dieser Versuchsreihe besteht wie in der vorigen darin, dass die Zahl der erblassten Kerne mit der Steigerung der Dosis zunimmt. Diesen Befund habe ich durch das Zählen der veränderten Kerne der Leberzellen mit Hülfe des Ocularmikrometers constatirt. Doch fand ich bei der Zählung nöthig, eine dritte Rubrik als „unbestimmte Kerne" anzunehmen, womit ich diejenigen bezeichne, welche ihrem Aussehen nach weder zu den normalen, noch zu den vollständig erblassten zugezählt werden können. Aus einem jeden mikroskopischen Praeparat wurden drei bis fünf Stellen zur Zählung der Kerne verwendet und aus 50 solchen zur Zählung verwendeten Stellen für jede einzelne Dosis erwiesen sich folgende Zahlen:

0·0025 grm Antipyrin nach zweistündlicher Wirkung.

	Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne		Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne
1	10	19	6	26	9	18	7
2	12	16	8	27	11	23	4
3	11	18	4	28	9	20	7
4	11	19	6	29	9	15	5
5	9	22	5	30	10	19	4
6	7	20	4	31	8	23	5
7	9	19	5	32	9	22	5
8	7	24	3	33	7	20	4
9	11	20	5	34	9	19	5
10	10	22	6	35	7	24	3
11	9	19	7	36	8	19	4
12	11	18	3	37	11	17	8
13	15	21	2	38	18	18	4
14	6	15	8	39	3	26	9
15	5	18	9	40	9	15	8
16	6	16	9	41	6	16	9
17	11	20	4	42	8	19	8
18	10	17	7	43	15	22	6
19	4	18	8	44	11	13	10
20	6	24	4	45	6	23	8
21	7	20	9	46	11	15	7
22	9	14	5	47	15	16	6
23	4	17	6	48	4	21	5
24	9	22	5	49	6	25	6
25	5	16	10	50	8	24	6
					431	966	301

Oder in Procenten ausgedrückt:

Veränderte Kerne.	Unveränderte Kerne.	Unbestimmte Kerne.
25·4 Procent	56·8 Procent	17·8 Procent.

0·005 grm Antipyrin nach zweistündlicher Wirkung.

	Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne		Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne
1	20	17	6	26	12	19	6
2	21	18	6	27	9	14	4
3	17	26	7	28	10	23	4
4	22	23	5	29	11	22	2
5	17	21	7	30	17	17	5
6	15	20	5	31	16	13	6
7	21	19	6	32	12	20	3
8	19	20	4	33	17	24	3
9	21	23	7	34	13	22	2
10	18	16	5	35	12	12	3
11	11	13	7	36	11	20	6
12	11	17	5	37	10	24	2
13	14	20	7	38	20	20	3
14	18	18	4	39	13	20	4
15	17	18	5	40	18	22	5
16	16	22	4	41	13	20	5
17	17	18	3	42	17	23	4
18	20	18	6	43	14	22	6
19	20	17	7	44	13	21	4
20	20	20	6	45	18	18	8
21	14	21	4	46	12	20	9
22	15	18	4	47	7	26	4
23	9	18	5	48	13	20	3
24	13	16	4	49	17	24	1
25	16	20	5	50	14	20	3
					761	983	239

Oder in Procenten ausgedrückt:

Veränderte Kerne.	Unveränderte Kerne.	Unbestimmte Kerne.
38·4 Procent	49·6 Procent	12·0 Procent

0·1 grm Antipyrin nach zweistündlicher Wirkung.

	Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne		Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne
1	20	14	8	4	20	14	3
2	14	20	4	5	21	10	2
3	12	17	6	6	17	13	3

	Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne		Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne
7	17	17	4	29	25	16	6
8	22	16	9	30	19	20	5
9	24	23	5	31	21	20	3
10	23	19	3	32	17	17	6
11	20	10	4	33	16	19	3
12	20	17	7	34	24	18	5
13	17	13	3	35	19	17	6
14	18	17	5	36	15	19	3
15	14	8	2	37	17	14	5
16	17	14	5	38	25	19	4
17	14	17	3	39	22	22	3
18	13	13	4	40	13	20	4
19	11	14	3	41	18	17	6
20	15	17	4	42	25	19	9
21	11	16	4	43	18	11	6
22	18	20	5	44	17	16	8
23	17	17	4	45	21	21	6
24	18	19	2	46	23	27	1
25	16	18	4	47	25	16	4
26	17	10	5	48	20	18	2
27	16	16	2	49	24	26	3
28	19	14	6	50	17	19	6
					922	844	223

Oder in Procenten ausgedrückt:

Veränderte Kerne.	Unveränderte Kerne.	Unbestimmte Kerne.
46·5 Procent	42·3 Procent	11·2 Procent

Die Resultate der Zählungen fassen sich also wie folgt zusammen: Zwei Stunden nach der Vergiftung kommen auf 100 Kerne

Dosis.	Veränderte Kerne.	Unveränderte Kerne.	Unbestimmte Kerne.
0·0025 grm	25·4	56·8	17·8
0·005 „	38·4	49·6	12·0
0·01 „	46·5	42·3	11·2

Oder wenn die Dosis des Giftes steigt wie 1:2:4, so steigt die Zahl der veränderten Kerne wie 1:1·53:1·83.

In der dritten Versuchsreihe sind Veränderungen der Leberzellen nach einer sechsstündlichen Wirkung der drei erwähnten Dosen zusammengestellt. Die Leberzellen sind mässig gross, das Protoplasma ist fein granulirt, mit Eosin gefärbt; die Hauptveränderung spielt sich aber auch hier in den Kernen der Leberzellen ab: die Kerne der Antipyrinleber lassen sich hell-

bis dunkelroth mit Safranin färben. Die Kerne, welche den rothen Farbstoff Safranin aufgenommen haben, im Gegensatz zu dem blauen Haematoxylin, lassen sich in den diese Versuchsreihe darstellenden Figg. 7 (Dosis 0·0025), 8 (Dosis 0·005) und 9 (Dosis 0·01) unschwer erkennen. Ein Vergleich mit den Abbildungen der vorhergehenden Versuchsreihe lässt auch ohne weiteres in die Augen springen, dass diese rothen Kerne in nächster Beziehung zu den blassen Kernen der vorigen Periode stehen müssen, d. h. dass im Intervall zwischen 2 und 6 Stunden die blassen Kerne sich in die safranophilen umgewandelt haben müssen. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass die Menge der in dieser Beziehung veränderten Kerne auch mit der Dosis des Giftes steigt, wie das aus folgenden Tabellen, die nach der oben angegebenen Methode ausgeführt waren, hervorgeht.

0·0025 grm Antipyrin nach sechsstündlicher Wirkung.

	Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne		Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne
1	11	20	7	26	15	23	4
2	14	21	5	27	17	20	3
3	14	17	5	28	21	20	2
4	9	17	3	29	16	24	3
5	11	22	4	30	13	21	4
6	14	24	3	31	11	23	2
7	21	20	2	32	13	24	5
8	14	27	3	33	11	22	4
9	13	20	4	34	14	23	2
11	10	29	5	35	20	19	6
10	12	27	3	36	15	22	4
12	10	26	3	37	12	17	4
13	15	20	5	38	16	11	5
14	17	21	4	39	14	18	3
15	15	16	6	40	15	23	6
16	14	26	5	41	13	19	3
17	14	23	6	42	11	22	5
18	16	22	6	43	10	17	6
19	14	22	5	44	11	18	8
21	13	23	4	45	10	16	7
20	14	26	8	46	14	17	7
22	11	24	6	47	10	16	5
23	17	28	6	48	13	18	3
24	14	24	4	49	9	21	4
25	17	26	6	50	10	18	3
					678	1063	226

Oder in Procenten:

Veränderte Kerne.	Unveränderte Kerne.	Unbestimmte Kerne.
34·3 Procent	53·8 Procent	11·9 Procent

0·005 grm Antipyrin nach sechsstündlicher Wirkung.

	Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne		Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne
1	18	18	5	26	18	14	3
2	14	17	3	27	16	15	2
3	18	15	6	28	20	21	4
4	18	17	3	29	14	13	2
5	17	15	3	30	17	11	3
6	14	13	4	31	18	19	3
7	16	16	5	32	22	21	1
8	19	18	3	33	24	22	2
9	22	20	4	34	22	21	2
10	22	21	2	35	14	22	4
11	17	22	3	36	14	17	6
12	15	23	5	37	15	19	5
13	18	22	6	38	14	18	7
14	14	15	4	39	20	12	3
15	17	14	5	40	17	19	5
16	13	13	5	41	15	16	4
17	15	17	3	42	17	17	5
18	18	10	—	43	19	20	4
19	20	16	3	44	21	18	4
20	19	24	1	45	23	17	5
21	14	17	2	46	18	27	4
22	15	12	4	47	18	20	3
23	16	20	2	48	16	16	4
24	12	17	5	49	21	17	3
25	11	13	5	50	16	17	5
					861	874	184

Oder in Procenten:

Veränderte Kerne.	Unveränderte Kerne.	Unbestimmte Kerne.
45·0 Procent	45·4 Procent	9.6 Procent

0·01 grm Antipyrin nach sechsstündlicher Wirkung.

	Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne		Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne
1	17	19	3	10	17	18	4
2	14	16	4	11	23	19	3
3	14	18	2	12	18	14	3
4	20	12	—	13	19	16	—
5	15	16	6	14	18	15	5
6	16	16	4	15	16	20	3
7	17	15	2	16	24	14	5
8	17	17	4	17	23	18	4
9	13	15	3	18	23	16	2

	Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne		Veränderte Kerne	Unveränderte Kerne	Unbestimmte Kerne
19	19	12	3	35	16	16	3
20	17	17	2	36	13	19	4
21	21	14	4	37	19	17	1
22	17	15	2	38	18	18	6
23	12	19	5	39	19	19	3
24	12	13	4	40	15	19	2
25	24	19	2	41	16	23	5
26	20	19	—	42	14	20	6
27	18	20	3	43	18	17	4
28	16	15	3	44	21	17	3
29	17	20	4	45	15	16	3
30	18	18	3	46	21	15	4
31	21	19	3	47	14	15	5
32	12	17	2	48	19	12	1
33	15	14	5	49	16	18	4
34	19	18	—	50	20	16	5
					876	840	161

Oder in Procenten:

Veränderte Kerne.	Unveränderte Kerne.	Unbestimmte Kerne.
46·6 Procent	44·8 Procent	8·6 Procent

Das Resultat dieser Zählungen lässt sich wieder wie folgt zusammenfassen:

Sechs Stunden nach der Vergiftung kommen auf 100 Kerne:

Dosis.	Veränderte Kerne.	Unveränderte Kerne.	Unbestimmte Kerne.
0·0025 grm	34·3	53·8	11·9
0·005 „	45·0	45·4	9·6
0·01 „	46·6	44·8	8.6

Steigerung der Dosis:

1 : 2 : 4

Steigerung der Wirkung:
(der Zahl der veränderten Kerne):

1 : 1·31 : 1·35

Die vierte und letzte Versuchsreihe umfasst die Veränderungen der Leberzellen nach 24 Stunden seit der Vergiftung mit denselben Dosen (Figg. 10, 11, 12.) In dieser Periode nach der Vergiftung zeigen die Leberzellen weniger auffallende Veränderungen; nur hie und da liegen blasse und blass-röthliche Kerne, von denen oben die Rede war. In den Gefässen sieht man rothe Gebilde, die durch ihre Form bald an die weissen Blutkörperchen, bald an die Kerne oder vielmehr an deren Theile

erinnern. Was sie zu bedeuten haben und woher sie stammen, ist mir noch nicht klar. Am auffallendsten in dieser Reihe ist das Aussehen der Gefässe, das auf stark veränderte Circulationsverhältnisse hinweist: die Gefässe sind ausserordentlich weit. Dies musste für mich die Veranlassung sein, auch das Verhältniss der Gefässe der Prüfung durch eine exacte Methode zu unterwerfen. Es handelte sich darum, das Verhältniss des Volums der Gefässe zu dem Volum des Leberparenchyms in der Leber zu bestimmen. Diese beiden Grössen werden aber proportional sein den Arealen, welche die Gefässe und andererseits die Leberzellen in einem Schnitt von gegebener Dicke einnehmen, da man sich die Leber ja aus lauter solchen Schnitten zusammengesetzt denken kann. Um in dieser Beziehung die normale Leber und die der verschiedenen Versuchsreihen mit einander zu vergleichen, habe ich mittelst der Camera lucida das Areal der Gefässe und das der Leberzellen auf ein in Quadratmillimeter getheiltes Papier aufgetragen und die gegenseitige Beziehung derselben in Procenten ausgerechnet. Da bei den verschiedenen Dosen und derselben Zeit die Veränderungen bezüglich der Blutverhältnisse sich nicht wesentlich von einander unterscheiden, so unternahm ich das Vergleichen des Verhaltens der Leber in den verschiedenen Zeiträumen, aber bei einer und derselben Dosis, nämlich bei 0·0025 grm. Für jeden Zeitraum wurden zehn Bilder auf das erwähnte Papier aufgetragen und die von den Gefässen eingenommenen Quadrate gezählt; da auch die Gesammtzahl der von je einem Bild eingenommenen Quadrate bekannt war, so ergab die Differenz den von den Leberzellen eingenommenen Raum. Die folgende Tabelle bezeichnet die Zahl der von den Gefässen eingenommenen Quadrate in jedem der zehn Bilder:

	Normale Leber	0·0025 grm Antip. nach 2 Stunden	0·0025 grm nach 6 Stund.	0·0025 grm nach 24 Std.
1	1438	1018	1875	3325
2	1593	945	2006	3486
3	1759	1076	1876	3586
4	1641	1161	1975	3462
5	1827	1207	2130	3290
6	1456	1075	1749	3408
7	1484	1128	1929	3067
8	1401	1098	2434	3451
9	1657	931	1909	3501
10	1441	1161	2041	3455
	15697	10800	19924	34031

Die Mittelzahl ist für die normale Leber = 1569.7,
2 Stunden nach der Vergiftung = 1080·0,
6 „ „ „ „ = 1992·4,
24 „ „ „ „ = 3403·1.

Das Gesammtareal betrug in allen Fällen 14 400. Also nahmen die Gefässe ein in Procenten des Gesammtareals:

Normale Leber . . . . . 10·9 Procent,
2 Stunden nach der Vergiftung 7.4 „
6 „ „ „ „ 13·8 „
24 „ „ „ „ 23·6 „

Die Gefässe in der Leber werden also zuerst enger in der Periode, in der das Antipyrin seine Hauptwirkung auf die Temperatur äussert, um sich nachher auf mehr als das Doppelte ihres ursprünglichen Volums zu erweitern. Die Thatsachen, welche ich hier als Resultate der angestellten Versuchsreihe mitgetheilt habe, sind an sich so klar, dass ihnen durch ein Resumé wenig hinzugefügt werden kann.

Die untersuchten Lebern lassen vor Allem deutlich eine Veränderung der Kerne erkennen und zwar in der Weise, dass in den ersten Stadien — $^1/_2$ Stunde nach der Vergiftung (Figg. 1, 2, 3) — die Kerne sich vergrössern und zerfallen; nach 2 Stunden eine grosse Anzahl derselben nur noch als ganz blasse Gebilde vorhanden sind, denen die Fähigkeit, mit Färbemitteln sich zu färben, abgeht (Figg. 4, 5, 6); nach 6 Stunden finden sich in der Leber zahlreiche Kerne, welche sich zwar färben, aber abweichend von den übrigen und denen der ruhenden Leber, nämlich mit Safranin statt mit Haematoxylin. Die Zahl dieser veränderten Kerne ist sehr beträchtlich, sie steigt mit der Stärke der Vergiftung und kann über die Hälfte betragen (Figg. 7, 8, 9). Dass wir diese Veränderungen als den Ausdruck eines während der ersten 6 Stunden nach der Vergiftung in der Leber sich abspielenden Processes zu betrachten haben, also als zusammengehörige successive Stadien, unterliegt keinem Zweifel. Man kann sich jegliche Gewissheit darüber aus der Uebereinstimmung, wie die Zahlen mit der Stärke der Dosis steigen, holen. Es erhebt sich nun die Frage, wie sind diese Veränderungen aufzufassen? Sind sie ganz specifischer Natur, dem Antipyrin als solchem eigen, oder vielmehr allgemeiner Natur, nur in diesem Fall intensiver ausgesprochen, als sie sonst zu sein pflegen? Die Frage lässt sich im letzteren Sinne beantworten, denn bei der normalen Leber sieht man auch blasse, rothe und in Zerfall begriffene Kerne, aber mit dem wesentlichen Unterschied, dass wir nach diesen letzteren sehr scharf und mühsam suchen müssen, bevor wir sie entdecken, in der vergifteten Leber dagegen sind sie so massenhaft vorhanden, dass sie ohne weiteres dem

Beobachter von selbst auffallen. Was die Deutung der betreffenden Veränderungen betrifft, so scheinen nur zwei Möglichkeiten vorhanden. Entweder verlieren die Kerne in dem Intervall zwischen $^1/_2$ und 2 Stunden ihre Chromatinsubstanz, so dass nur noch ein Gerüst zurückbleibt, das als blasser unfärbbarer Kern erscheint, und auf diesem Gerüst wird dann die Chromatinsubstanz in dem Intervall zwischen 2 und 6 Stunden regenerirt und zwar so, dass zunächst eine etwas abweichende Substanz, die sich nur mit Safranin färbt, gebildet wird. Diese safranophile Substanz zeigt eine gewisse Aehnlichkeit mit der Substanz der Kerne der Blutkörperchen, welche Kerne gewissermaassen als auf dieser Stufe der Bildung stehen gebliebene anzusehen sind. Die zweite Möglichkeit wäre die, dass in der ersten Stunde die Kerne ganz zerfallen und die nach zwei Stunden auftretenden Gebilde nicht die Reste der alten, sondern Anlagen der neuen Kerne wären. Bezüglich des Intervalls von 2 und 6 Stunden würden dann die beiden Möglichkeiten nicht von einander abweichen. Ich kann mich nicht bestimmt für eine derselben aussprechen, jedoch scheinen mir die Bilder nach der ersten halben Stunde mehr für einen völligen Zerfall der alten Kerne zu sprechen. Wie dem auch sein mag, ob der Kern ganz zerfällt oder sein Gerüst übrig bleibt, es handelt sich um den Zerfall eines der wichtigsten Bestandtheile des Kernes — seiner Chromatinsubstanz.

Dass dieser Zerfall auf eine directe Einwirkung des durch das Blut der Leber zugeführten Antipyrins zurückzuführen sei, kann kaum bezweifelt werden. Deshalb scheint mir der Befund in dreifacher Beziehung wichtig: 1. Als ein Beitrag zum Leben der Zellen überhaupt, indem er zeigt, in wie kurzer Zeit ein beträchtlicher Theil der Kerne zerfallen und wieder regenerirt werden könne. 2. Weil er in Beziehung zu bringen ist zu der bekannten Wirkung des Antipyrins auf die Temperatur und wahrscheinlich auch zu der verminderten Stickstoffausscheidung. Er lässt vermuthen, dass eben die Kerne der Leberzellen einen wesentlichen Antheil an diesen Processen haben. 3. Weil die Veränderungen, welche ein Stoff von bekannter chemischer Constitution, wie das Antipyrin, in der Chromatinsubstanz der Leberzellkerne hervorbringt, uns hoffen lässt, dass auf diesem Wege einst Aufschlüsse über die Constitution dieser Substanz selbst gewonnen werden können. Freilich müsste noch eine grosse Reihe von Variationen dieser Versuche angestellt werden, um weitergehende Schlüsse zu erlauben. Dass nur ein Theil der Kerne die Wirkung des Antipyrins gleichzeitig zeigt, dürfte nach dem, was wir über die Wirkung der Drüsen wissen, nicht verwundern. Die Zahl der veränderten Kerne steigt mit der Dosis und diese Steigerung hat ihre Grenze, weil sie mit der Erhaltung des Lebens nicht vereinbar ist. Den Veränderungen der Kerne entsprechen auch Veränderungen im Protoplasma, welche aber nicht so charakteristisch und fassbar sind, wenigstens

für unsere jetzigen Methoden. Dagegen habe ich mit Hülfe einer exacten Methode das Verhältniss des Gesammtvolumens der Blutgefässe zum Areal der Leberzellen bestimmt, um ein Maass zu gewinnen für den Grad der Durchströmung der Leber. Dabei zeigte sich, dass die Durchströmung in der Periode der Vergiftung, also in welche die Temperatur bei Warmblütern fällt, um ein Drittel sinkt, dass sie dann in der Periode der beginnenden Regeneration von 7·9 auf 13·8, also fast um das Doppelte steigt, um nach 24 Stunden ihr Maximum mit 23·6 Procent des gesammten Leberareals, also das Dreifache des der Vergiftungsperiode zu erreichen Die Leber bietet 24 Stunden nach der Vergiftung ein kaum deutbares, mannigfaltiges Bild dar. Der vorausgegangene Sturm hat noch mannigfache Spuren zurückgelassen, es sind noch nicht alle Zellen entgiftet und dazwischen finden sich überall schon die regenerirten Zellen.

Es ist anzunehmen, dass um diese Zeit das Blut der Leber kein Gift mehr zuführt und die reichliche Blutdurchströmung in dieser Periode dazu dient, die während der Vergiftungsperiode zerstörten Stoffe und die Reste des Giftes selbst aus der Drüse wegzuführen. Die in der Vergiftungsperiode eintretende Verminderung der Blutdurchströmung wäre dann in Zusammenhang zu bringen mit der durch den Zerfall der Kerne in der Leber verursachten Verminderung der Umsetzungsprocesse.

Hrn. Professor Gaule, der mir bei dieser Arbeit jedwede Unterstützung angedeihen liess, spreche ich hiermit meinen aufrichtigsten Dank auf.

Litteratur.

1. Knorr, Ueber die Constitution der Chinizinderivate. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* Bd. XVII.

2. Filehne, Ueber das Antipyrin, ein neues Antipyreticum. *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. VII. Hft. 6.

3. Guttmann, Ueber die Wirkung des Antipyrins. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1884. Nr. 20.

4. Penzoldt und Sartorius, Antipyrin in der Kinderpraxis. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1884. Nr. 30.

5. Cohn, Ueber Antipyrin und Antipyrinexanthem. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1884. Nr. 36.

6. Demme, Physiologische und therapeutische Beiträge zur Kenntniss des Antipyrins. *Fortschritte der Medicin.* 1884. Nr. 20 u. 21.

7. Reihlen, Ueber Antipyrin. Aus dem städtischen Krankenhause in Nürnberg. *Inaugural-Dissertation.* 1885.

8. Welt, Klinische Beobachtungen über die antifebrile Wirkung des Antipyrins. *Aus der medicinischen Klinik in Zürich.* 1885.

9. v. Noorden, Zur Wirkung des Antipyrins. *Berliner klinische Wochenschrift* 1884. Nr. 32.

10. Busch, Zur antifebrilen Wirkung des Antipyrins. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1884. Nr. 27.

11. May, Antipyrin, das neueste Antipyreticum. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1884. Nr. 24. 25 u. 26.

12. Wiczkowski, Doświadczenia nad Antipyrinem, jako środkiem przeciwgorączkowym. Kraków 1885.

13. Ogata, Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Secretion. Aus dem physiologischen Institut in Leipzig. *Dies Archiv.* 1883.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. IV.)

Die **I. Versuchsreihe** zeigt die Veränderungen der Leberzellen nach einer halbstündlichen Wirkung des Giftes; dabei sieht man:

Fig. 1 die Leberzellen mit 0·0025 grm Antipyrin
Fig. 2 „ „ 0·005 „ „
Fig. 3 „ „ 0·01 „ „

die Kerne vergrössert und zum Theil zerfallen.

Die **II. Versuchsreihe** umfasst die Veränderungen der Leberzellen nach einer 2 stündlichen Wirkung des Antipyrins und zwar:

Fig. 4 die Leberzellen mit 0·0025 grm Antipyrin
Fig. 5 „ „ 0·005 „ „
Fig. 6 „ „ 0·01 „ „

In allen 3 Figuren sind erblasste Kerne zu sehen, deren Zahl mit der Dosis zunimmt.

Die **III. Versuchsreihe** enthält die Veränderungen, die sich nach einer 6 stündlichen Wirkung des Giftes in den Leberzellen zeigen:

Fig. 7 die Leberzellen mit 0·0025 grm Antipyrin
Fig. 8 „ „ 0·005 „ „
Fig. 9 „ „ 0·01 „ „

Die Leberzellen dieser Reihe weisen rothe Kerne auf und das um so mehr, je grösser die Dosis des Giftes.

Die **IV. Versuchsreihe** umfasst die Veränderung der Leberzellen nach 24 stündlicher Wirkung des Giftes:

Fig. 10 die Leberzellen mit 0·0025 grm Antipyrin
Fig. 11 „ „ 0·005 „ „
Fig. 12 „ „ 0·01 „ „

In diesem Stadium (alle 3 letzten Figuren) scheinen die Leberzellen zur Norm zurückzukehren, indem noch hier und da blasse röthliche Kerne zu sehen sind. In den Gefässen nimmt man die oben erwähnten rothen Gebilde wahr.

Beiträge zur Morphologie der Zelle.

Von

Dr. S. M. Lukjanow.

Erste Abhandlung:
Ueber die epithelialen Gebilde der Magenschleimhaut bei Salamandra mac.

(Aus dem physiologischen Institute zu Leipzig.)

(Hierzu Taf. V—XI.)

Einleitung. — Die von Masanori Ogata[1] unter der Leitung des Hrn. Dr. Gaule ausgeführten Untersuchungen hatten ergeben, dass in das gewöhnliche Schema der Pankreaszelle ein neues Element einzutragen ist, dem eine wichtige Rolle im Leben der Zelle gebührt. Die im Pankreas entdeckten Erscheinungen erwiesen sich dabei so eigenartig, dass unwillkürlich die Frage sich aufdrängte, ob der Befund von Ogata nicht etwas ganz besonderes ausmache. Schon dieses allein liess es wünschenswerth erscheinen, die Untersuchung an anderen Objecten in derselben Richtung fortzusetzen. Ein vorzügliches Interesse schien das Studium der Magenschleimhaut darzubieten, wo die Eigenschaften des Secrets bekanntlich wesentlich andere sind. Auf Vorschlag des Hrn. Dr. Gaule habe ich mich diesem Studium gewidmet und nun will ich die Ergebnisse meiner zweijährigen Arbeit in aller Kürze zusammenstellen.

Zur Methodik. — Ich blieb hauptsächlich bei Salamandra-Mägen stehen. Um alle Vortheile aus der Untersuchung eines kleinen Organs zu ziehen, muss man dasselbe in seiner Totalität durcharbeiten, d. h. man muss es in Serien von Schnitten zerlegen, was ohne vorhergehende Behandlung unmöglich ist. Im Allgemeinen übte ich dieselbe Behandlung, wie

[1] Mas. Ogata, Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Secretion. *Dies Archiv.* 1883.

die in der Arbeit von Ogata angegebene: in erster Linie stand das augenblickliche Fixiren des lebenden Organs mittels einer concentrirten Sublimatlösung in der Wärme. Nachdem das Praeparat in Paraffin eingebettet war, vermochte ich Schnitte von $^1/_{100}$ bis $^1/_{200}$ mm Dicke anzufertigen; die Schnitte wurden dann in bestimmter Ordnung auf dem Objectträger angeklebt und der Einwirkung verschiedener Farbstoffe unterworfen. Auf diese Weise erhielt ich aus einem Magen z. B. 44 Objectträger mit ca. 1500 Schnitten, aus einem anderen 40 Objectträger mit ca. 1200 Schnitten und so fort. Im Grossen und Ganzen verfügte ich über ein Material von mehr als 40 000 Schnitten. Alle nach dem Färben in Canadabalsam eingeschlossenen Praeparate hatte ich während der ganzen Dauer der Untersuchung bei der Hand, so dass man sich stets zu controliren und wiederholt zu derselben Stelle zurückzukehren vermochte.

Für die Magenschleimhaut erweist sich das Sublimat ebenso geeignet, wie für die Bauchspeicheldrüse. Gute Dienste that mir auch eine Mischung von Sublimat mit doppelt chromsaurem Kali, eine Mischung von Sublimat mit Ueberosmiumsäure u. s. w. — Von Farbstoffen benutzte ich mit Vorliebe Haematoxylin, Nigrosin, Eosin und Safranin, und zwar gleichzeitig. Da uns genaue chemische Kenntnisse fehlen, bleiben die histologischen Farbenreactionen vorläufig noch relativ wenig bezeichnend, indessen ist es leicht, sich zu überzeugen, dass die genannten Farbstoffe, die einander ziemlich gut vertragen, die Möglichkeit bieten, mikroskopisch eine ganze Reihe von Substanzen von bestimmter morphologischer Bedeutung, obgleich ohne genaue chemische Qualification, auszuscheiden. Die Concentration der Lösungen und die Anwendung derselben waren bei mir, im Interesse des Vergleichs, ähnlich wie bei Ogata.

Abgesehen von Salamandern, studirte ich auch Tritonen-, Frosch- und Krötenmägen; auch wurde eine Anzahl von Praeparaten aus Hundemägen gemacht. Das Studium der letzteren hat mir auch einige neue Gesichtspunkte eröffnet, ich muss jedoch aus Mangel an Zeit davon Abstand nehmen, ausführlich auf die Darstellung der Thatsachen einzugehen, die sich hierbei ergeben.

Aus bekannten Gründen beschäftigte ich mich auch mit der Untersuchung sogenannter „frischer“ Präparate. Gestützt auf die Ergebnisse des Studiums gefärbter Präparate, können wir uns ziemlich leicht auch an frischen Präparaten orientiren, wenigstens was gröbere Einzelheiten betrifft. So kann man sich z. B. von der Existenz von Plasmosomen, Nebenkernen, Zymogenkörnchen und dergleichen überzeugen. Leider erweist sich selbst bei vollkommenem Gelingen der Zerzupfung der mikroskopische Befund aus rein optischen Ursachen als ein dürftiger.

Von Anfang an gab ich mir alle Mühe, in den Abbildungen sämmtliche typische Formen zu reproduciren. Die Abbildungen wurden nicht ausschliesslich zum Zwecke der Publication gemacht, sondern mehr zu dem Zwecke, um im Bewusstsein das eine oder das andere Bild besser zu fixiren. Indem ich in die Figur alle Einzelheiten und alle Details hineinzeichnete, die mein Auge nur zu entdecken vermochte, suchte ich auf diese Weise einer idealen photographischen Copie nahe zu kommen und war dafür mitunter in ähnlicher Lage wie die Bakteriologen, die beim Studium ihrer Photogramme nicht selten das auffanden, was ihnen bei anfänglicher Durchmusterung des Gesichtsfeldes entgangen war. Es ist klar, dass von diesem Gesichtspunkte aus die Anfertigung von Abbildungen den Werth eines methodischen Untersuchungsmittels erlangt.

Nachfolgende Darstellung soll durch eine Reihe von Abbildungen illustrirt werden — der Text ist nichts weiter als ein objectiver Commentar dazu. Bei der Wichtigkeit der Fragen, die wir besprechen sollten, ist es vorläufig besser, alles Hypothetische auszuschliessen. Die Abbildungen sind von mir selbst ausgeführt worden. Die Dimensionen der Theile sind grösstentheils so genommen, wie sie im Niveau des Tisches beim Hereinsehen in den Tubus erscheinen. Für gewöhnlich arbeitete ich mit der Leitz'schen Oel-Immersion $^1/_{20}$ und dem Ocular 1 oder 3; die erste Combination entspricht einer Vergrösserung von 1200 Mal, die zweite einer solchen von 1700.

Uebersicht des Materials. — Um mit den einfachsten Verhältnissen bekannt zu werden, nahm ich zunächst nüchterne oder im Zustande der Inanition sich befindende Thiere. Um aber einseitige Schlüsse zu vermeiden, muss man Mägen von Thieren verschiedenen Alters und in verschiedenen Bedingungen ihrer äusseren Existenz studiren. Freilich ist die Zahl der hierbei denkbaren Variationen sehr gross, und ich vermochte meinerseits nur wenige Umstände in Betracht zu ziehen. So verfügte ich über Praeparate von Salamanderlarven, von jungen Thieren, die ihre vollkommene Körpergrösse noch nicht erreicht hatten, und von ganz reifen Thieren, Männchen und Weibchen. Die einen waren um die Sommerzeit getödtet, die anderen im Winter; die einen hatten relativ kurze Zeit gehungert, die anderen Monate lang. — Nebst diesen Thieren hatte ich eine Reihe anderer, die verschiedenen Einwirkungen ausgesetzt waren. In erster Linie steht natürlich die künstliche Fütterung. In den Magen wurden entweder Stückchen von Froschfleisch, oder Theile von Regenwürmern, oder fettige Substanzen eingeführt. Um über die mechanische Reizung ein Urtheil zu gewinnen, wurden Versuche mit Einführung von kleinen Glasperlen gemacht. In zweiter Linie ist die Vergiftung mit Pilocarpin zu nennen, welches entweder subcutan oder direct in den Magen eingeführt wurde.

Vergiftet wurden sowohl hungernde Thiere als genährte. In allen Fällen verblieben die Thiere unter sonst gleichen Bedingungen und die ganze nachfolgende Behandlung der Praeparate wurde vollkommen parallel durchgeführt. Für jeden Versuch wählte man mehrere möglichst einander ähnliche Thiere; ein Thier diente zur Controle, die übrigen wurden dem Versuch unterworfen und an verschiedenen Terminen getödtet.

Die Einzelheiten übergehend, die ja ohnehin lange nicht befriedigend erklärt sind, will ich nur kurz bemerken, dass ich aus der Durchmusterung meiner Praeparate die Ueberzeugung davongetragen habe, dass weder das Geschlecht, noch das Alter, noch die Jahreszeit, noch der Zustand von Inanition oder Sattsein, die Grundzüge der morphologischen Thatsachen angehen, deren Beschreibung die nächsten Capitel gewidmet sind. Die Variationen, welche Praeparate darbieten, die von Thieren in verschiedenen Verhältnissen entnommen worden sind, beziehen sich hauptsächlich auf den quantitativen Gehalt an gewissen Formen. So wurde z. B. bei Untersuchung von Praeparaten aus Salamanderlarven eine grössere Anzahl verschiedener Formen von extranuclearen Gebilden (II, *A*, 3 *d*) beobachtet, als in anderen Fällen. Ebenso allgemein können wir aussprechen, dass hungernde Thiere nicht den Reichthum an verschiedenen Bildern, die auf eine gesteigerte Production von safranophilen intra- und extranuclearen Gebilden hinweisen, darbieten, wie gefütterte Thiere u. s. w. Besonders interessant war es, sich zu überzeugen, dass auch bei Einführung von Pilocarpin sich das Qualitative der Sache nicht ändert. Dagegen besitzen wir im Pilocarpin ein kostbares Mittel, um die zelligen Elemente zu erhöhter Thätigkeit anzuregen, und dieses Mittel ist immer zu benutzen, um die weiter beschriebenen Bilder in grosser Quantität zu reproduciren.

Da die gröberen Structurverhältnisse der Magendrüsen bei Salamandern, Kröten, Tritonen und Fröschen bereits beschrieben worden sind, so schliesse ich aus meiner Darstellung alle topographischen Details aus, die in keiner näheren Beziehung zu meinem speciellen Zwecke stehen. Es genügt, blos zu notiren, dass die epithelialen Apparate der Magenschleimhaut bei den genannten Thieren einerseits eine allgemeine Decke aus Cylinderepithel darbieten, andererseits Drüsen, welche verschiedene Arten von Zellen enthalten. In der Folge werden wir uns überzeugen, in welchem Maasse alle diese zelligen Elemente in Bezug auf ihre morphologischen Grundeigenthümlichkeiten als verwandt erklärt werden können.

I. Ueber das Cylinderepithel.

1. Betrachten wir zunächst die verschiedenen Formen der Kerne im Cylinderepithel.

Im Allgemeinen lässt sich Folgendes darüber aussagen. — Im optischen Längsschnitt erscheinen die Kerne mehr oder weniger oval; nicht selten wird aber diese Form durch besondere Einkerbungen verzerrt, die sowohl in den vorderen Abschnitten, als auch in den hinteren und seitlichen liegen können. Zuweilen giebt es mehrere solche Einkerbungen und in Folge dessen erhält der Kern sehr unregelmässige Contouren. In der Mehrzahl der Fälle ist die Kernmembran an den entsprechenden Stellen nicht zerstört, obgleich auch das entgegengesetzte vorkommt. Die Einkerbungen haben gewöhnlich sphaerische Gestalt. Ihrer Grösse nach sind die Kerne sehr verschieden, dabei hat aber der Unterschied in der Grösse nicht nothwendig Verschiedenheiten der inneren Structur im Gefolge. So werden z. B. die oben erwähnten Einkerbungen, deren wir weiter unten noch zu gedenken haben, an sehr kleinen Kernen zwar nicht beobachtet, sie lassen sich aber doch nicht mit bestimmten Dimensionen des Kerns in Zusammenhang bringen. Diese Bemerkung gilt auch für viele andere Umstände. — Bei Anwendung unserer Farbstoffe nehmen die einen Kerne die eine Farbe vorzugsweise an, die anderen die andere, sodass bei schwacher Vergrösserung, wenn die Einzelheiten der Structur nicht scharf hervortreten, die Kerne bald im Ganzen roth, bald bläulich-violett gefärbt erscheinen. Sehr lehrreich sind die Stellen, wo in demselben Praeparat zwei Zellen mit so verschieden gefärbten Kernen neben einander vorhanden sind.

In Bezug auf die innere Structur kommen die grössten Verschiedenheiten zur Beobachtung; wir wollen die Haupttypen anzuführen suchen.

a—b. Zunächst sind die Kerne beachtenswerth, die trotz Anwendung von vier Farbsstoffen durch ihr einförmiges Aussehen auffallen. In der Substanz des Kernes finden wir nur dunkelblau bez. violett (a) oder nur roth (b) gefärbte Klümpchen von sphaerischer oder ganz unregelmässiger Gestalt. Diese Körperchen liegen inmitten eines feinsten Filzes, welcher stellenweise locker, stellenweise dichter ist und ähnliche Farbe hat, wie die Körperchen. Nicht selten kommen Zellen mit solchen Kernen in ganzen Gruppen vor. In einigen Fällen konnte man sicher feststellen, dass in diesen Kernen als Hauptstructurelement ein farbloses Körnchen zu Grunde liegt, dessen Peripherie sich stellenweise färbt; richtiger gesagt, sind es achromatische Körnchen, durch Chromatinsubstanz verschiedener Art untereinander verbunden. Von der Vertheilung der letzteren hängt das Maass der Deutlichkeit ab, mit welcher die farblosen Körnchen als solche hervortreten. Manchmal scheint es, als ob das farblose Körnchen nur von einer

sehr dünnen Schicht Chromatinsubstanz umgeben ist; manchmal aber ist die Peripherie des Körnchens nur an einigen Stellen von sehr kleinen Chromatinklümpchen besetzt. Aehnliche Bilder habe ich unter den tiefliegenden Drüsenzellen beobachten können. (Vgl. hierzu Fig. 1.)

c. Wir gehen nun zu der Betrachtung mehr complicirter Kerne über, wo man neben den Körperchen, die sich mit Haematoxylin färben, auch Kernkörperchen findet, welche deutliche Reaction mit Eosin oder Safranin geben. Dieser Befund war leicht zu machen, da es häufig nicht im Geringsten möglich ist, an dem Vorhandensein ähnlicher Gebilde zu zweifeln. Es ist auch hervorzuheben, dass ich Kernkörperchen dieser Art, die noch in Ogata's Arbeit als Plasmosomen bezeichnet wurden, bei allen Thieren auffand, die ich der Untersuchung unterworfen hatte. Gewöhnlich erscheinen die Plasmosomen in Form von kleineren oder grösseren Kügelchen, manche Plasmosomen zeichnen sich ganz besonders durch ihre bedeutenden Dimensionen aus. Grosse Plasmosomen färben sich in der Mehrzahl der Fälle sehr intensiv mit Safranin und treten daher sehr scharf hervor. Nicht selten sind übrigens auch solche Fälle, wo die Kernkörperchen eine gemischte Färbung zeigen, als ob im Kernkörperchen eine Mischung verschiedener Substanzen vorhanden wäre, die mit Haematoxylin sowohl als mit Safranin sich färben. Die Deutlichkeit, mit welcher Plasmosomen hervortreten, wird noch dadurch bedingt, dass um sehr viele derselben herum eine freie helle Zone besteht. Die Zahl der grossen Plasmosomen in einem und demselben Kern pflegt sehr gering zu sein: ein Plasmosoma, zwei, drei und nicht mehr. (Vgl hierzu Fig. 2.)

d. Es muss noch eine Form erwähnt werden. Man sieht ziemlich oft, dass in dem Kerne nur ein einziges Plasmosoma vorhanden ist und zwar entweder im vorderen Theile des Kernes oder im hinteren. Von deutlichen violett gefärbten Kernkörperchen, den sogenannten Karyosomen, ist nichts zu sehen. Die violette Chromatinsubstanz ist sehr fein vertheilt und scheint an farblose Körnchen gebunden zu sein, die eine gewisse systematische Anordnung besitzen. (Vgl. hierzu Fig. 3.)

e. Zum Schluss sei es noch bemerkt, das die Plasmosomen und Karyosomen mitunter direct am Rande des Kernes zu liegen kommen. Als Beispiel will ich nur Fig. 4 anführen. — Aehnliche Bilder werden wir noch weiter treffen.

2. Was den Leib der cylindrischen Epithelzelle anbetrifft, so ist bekanntlich die grössere Masse des Protoplasma's vor dem Kern gelagert, bildet also den Theil des Zellkörpers, der nach dem Magenlumen sieht.

Dieser vordere Abschnitt stellt sich gewöhnlich als absolut gleichmässig heraus: es ist eine äusserst feine, kaum merkliche Körnigkeit vorhanden,

die überall sich gleich bleibt und aller paraplasmatischen Einschlüsse entbehrt. Die Färbung ist unter dem Einfluss der angegebenen Behandlung schwach rosa, zuweilen mit einem leicht bläulichen Ton, zuweilen aber mehr gesättigt roth. — In anderen Fällen zerfällt das Protoplasma des vorderen Abschnitts, der sonst dieselbe Färbung zeigt, in zwei Theile: der eine schliesst sich dem Kerne an und bildet eine Art von flachem Napf, welcher nach der Seite des Magens geöffnet ist, der andere macht den Inhalt dieses Napfes aus. Im optischen Durchschnitt erscheint die Grenze dieser Theile in Gestalt eines ziemlich blassen Streifens, der einen mehr oder weniger ausgesprochenen Bogen bildet. (Vgl. hierzu Figg. 2 u. 3.)

Der hintere Abschnitt, bez. der Fuss der Zelle pflegt nicht gleichmässig zu sein; das Mittelstück ist meist körnig und um die körnige Axe herum hat das Protoplasma ein mehr homogenes Aussehen, oder zeigt Andeutungen einer Längsstreifung. Der Fuss wird allmählig immer dünner und dringt, nachdem er seine Richtung um einen Winkel verändert hat, in das darunterliegende Bindegewebe ein, um zwischen den Fasern des letzteren sich zu verlieren. (Vgl. hierzu Figg. 3 u. 5.)

Die seitlichen Abschnitte des Zellkörpers sind nur aus einer dünnen Schicht Protoplasma gebildet, das keine besondere Structur erkennen lässt.

3. Es soll jetzt die Beschreibung besonderer Gebilde folgen, die in verschiedenen Abschnitten des Zellkörpers gefunden werden und in Bezug auf ihre Form und Farbenreaction eine gewisse Aehnlichkeit mit intranuclearen Elementen zeigen. Vor allen Dingen muss ich bemerken, dass diese extranuclearen Gebilde die oben erwähnten Einkerbungen und einen Theil des Protoplasma, welches ihnen gleichsam Platz macht, einzunehmen pflegen; von den benachbarten Theilen grenzen sich diese Gebilde in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch eine helle Zone ab. In der Färbung herrschen hier die rothen Töne vor. Die Zahl dieser Gebilde in einer und derselben Zelle ist gewöhnlich nicht gross, erinnert an die Zahl der Plasmosomen im Kerne. Zuweilen, insbesondere unter dem Einflusse der Pilocarpinvergiftung, entstehen unter dem Cylinderepithel ganze Heerde, die vorzugsweise verschiedene Formen dieser merkwürdigen Gebilde beherbergen. (Vgl. hierzu Fig. 6.)

Um eine Vorstellung von diesen Gebilden zu geben, will ich eine Reihe von typischen Formen etwas ausführlicher beschreiben.

a. Im einfachsten Falle erscheint das betreffende extranucleare Gebilde in Form eines kleinen Kügelchens, welches sich deutlich mit Eosin oder Safranin färbt und mehr oder weniger in der Nähe des Kernes sich befindet. Gebilde dieser Art sind manchmal in demselben Zellkörper in

grosser Anzahl vorhanden. Von violetter Chromatinsubstanz ist dabei keine Spur zu finden. (Vgl. Fig. 4.)

b. Das eosino- oder safranophile Gebilde erscheint bisweilen in Begleitung einer Anzahl von farblosen Körnchen, die mitunter in der Form eines Kranzes gelagert sind. Ich habe auch solche Fälle beobachtet, wo das rothe Element aus zwei Theilen besteht: der eine Theil färbt sich mit Eosin und der andere mit Safranin. (Vgl. Figg. 7 u. 13*c*.)

c. In einer besonderen Gruppe will ich ferner diejenigen Gebilde zusammenfassen, die eine violette oder tiefblaue Färbung annehmen und ganz frei von safranophiler Substanz zu sein scheinen. Die extranuclearen Formen dieser Art werden mitunter von Elementen achromatischer Natur begleitet und zeigen eine besondere Neigung Kugelgestalt anzunehmen. Die betreffenden Körperchen liegen entweder ganz isolirt oder an beiden Seiten des rothen Gebildes oder in einer Entfernung von demselben, an der Spitze eines Kranzes von farblosen Körnchen. Manchmal findet man in einem und demselben Heerde sowohl die Formen aus der Kategorie *c* als auch die aus den anderen Kategorien. (Vgl. hierzu Figg. 6*a*, 12 u. 13*a* u. *b*.)

d. Als vierte typische Form gilt der Fall, wo neben den eosino- und safranophilen Substanzen auch eine violette Chromatinsubstanz unter den Bestandtheilen eines und desselben Systems aufgewiesen wird. Die letztere tritt in Gestalt von kleinen Klümpchen entweder an der Peripherie des safranophilen Gebildes oder in seinem Innern auf. Manchmal schliesst sich die violette Chromatinsubstanz in der Form eines kleinen Halbmondes an das rothe Gebilde an. Die Zahl der violetten Klümpchen kann sehr verschieden sein. Grösstentheils sind dabei auch die farblosen Körnchen zu finden, die auch in diesem Falle verschiedene Kränze bilden können. (Vgl. hierzu Figg. 8, 9, 10 u. 11.)

e. Zu diesen verhältnissmässig einfachen Formen treten complicirtere hinzu. Allererst will ich die Formen, wo die Figur einer Sichel vorkommt, erwähnen. Im einfachsten Falle sieht man eine dunkelroth gefärbte Sichel, die eine rosafarbige Kugel beinahe einschliesst. Im anderen Falle liegt diese innere Kugel in einiger Entfernung von der Sichel in einer homogenen farblosen Masse. Endlich ist der Raum zwischen der Kugel und der Sichel von einer feinkörnigen rosafarbigen Masse ausgefüllt. Dabei trifft sich in den Chromatingebilden eine Menge farbloser Körnchen oder Bläschen. (Vgl. Figg. 14, 15, 16, 17 u. 18.)

f. Nun muss ich die Formen notiren, welche eine mehrfache Wiederholung der oben erwähnten darstellen. So habe ich z. B. drei sichelartige Gebilde mit den zu ihnen gehörigen rosafarbigen Kugeln in einer blassrosa feinkörnigen Masse beobachtet. Manchmal ist keine deutliche Ab-

grenzung zwischen den Sicheln zu sehen, das Vorhandensein von mehreren rosafarbigen Kugeln erlaubt aber auf eine Zusammensetzung aus einfachen Formen oben erwähnter Art zu schliessen. (Vgl. Figg. 19 u. 20.)

g. In die folgende Gruppe setzen wir Gebilde, welche sehr an einen echten Zellkern erinnern.

Man findet hier ein kugelartiges Körperchen, welches mit Eosin oder Safranin oder auch Haematoxylin gefärbt ist, weiter eine violette Chromatinsubstanz in der Gestalt von kleinen Klümpchen, die miteinander durch eine schwächer gefärbte Substanz verbunden sind, und schliesslich eine dieses ganze System umgebende Membran. (Vgl. hierzu Fig. 21.)

h. Der achten Gruppe rechne ich kernartige Gebilde zu, die eine undeutliche innere Structur zeigen und sich hauptsächlich mit Haematoxylin färben. Sie liegen in der Regel hinter dem Hauptkerne, im Fusstheile der Zelle oder zwischen den Füssen zweier benachbarter Zellen. Wie alle anderen extranuclearen Gebilde, sind auch diese von einer hellen Zone umgeben. (Vgl. Fig. 29c.)

i. Ziemlich selten trifft sich die Form einer Kugel, welche sehr schwach rosa oder gar nicht gefärbt ist und kreuzartig durch Streifen eines intensiv roth gefärbten Stoffes durchzogen ist. (Vgl. Fig. 22.)

Die oben gruppenweise von a bis i beschriebenen Gebilde lagern sich in der Nähe des Kernes und können der Kürze halber Nebenkerne genannt werden. Diese Benennung passt am meisten für die Formen der Gruppe g u. h. — Weil man eine beständige Correlation zwischen den extranuclearen Gebilden und der inneren Structur der Kerne nicht feststellen kann, so sind in den beigefügten Abbildungen grösstentheils die extranuclearen Gebilde allein reproducirt.

Es sei mir erlaubt, noch einen Fall anhangsweise zu erwähnen, welcher gar nicht selten eintritt und nur desswegen in der oben erwähnten Classification keinen Platz gefunden hat, weil die ganze Eigenthümlichkeit dieses Falles nur in der Gruppirung der uns schon bekannten Elemente besteht. Neben dem Zellkerne im grossen freien Felde begegnen wir einem ziemlich grossen kernartigen Gebilde, das an die Gruppe g u. h sofort erinnert; unmittelbar im Zusammenhange mit ihm befindet sich ein kleineres Gebilde, das an die Gruppe e erinnert. In demselben freien Felde, in einer Entfernung von dem grossen kernartigen Gebilde, liegt ein zweites kleineres Gebilde, welches wiederum dieselben in der Gruppe e beschriebenen Elemente enthält. (Vgl. Fig. 23.) (Der Zellkern selbst ist in der Abbildung weggelassen.)

4. Im vorderen Abschnitte des Zellkörpers, zuweilen auch in seinen seitlichen und hinteren Abschnitten, können wir eine andere Reihe von

Bildern beobachten, welche sich wesentlich von den unter 3 beschriebenen unterscheiden — ich meine die Bilder, welche durch das Vorhandensein von hyalinen, glasartigen oder schollenartgen mucinoiden Massen charakterisirt werden. Wir wollen auch hier das gesammte Material in Gruppen vertheilen.

a. Am schärfsten drückt sich die schleimige Metamorphose des vorderen Abschnittes in den sogenannten Becherzellen aus, deren ausführliche Beschreibung ich wohl unterlassen darf. Es sei nun hinzugesetzt, dass in den Kernen dieser Zellen auch Plasmosomen vorkommen können, doch sind sie gewöhnlich verhältnissmässig klein. (Vgl. Fig. 24.)

b. Zur zweiten Gruppe rechne ich die Bilder, wo die oben genannten Massen in der Gestalt von verschiedenen Sphaeroiden unmittelbar am Kerne liegen. Oft scheint es, als ob diese Sphaeroide einen Theil der Kernsubstanz ersetzen. Im Zusammenhange mit einem und demselben Kerne können Sphaeroide von verschiedener Grösse und in verschiedener Zahl vorkommen. (Vgl. Figg. 25 u. 26.)

c. Endlich gedenken wir der Fälle, wo in der Nähe des Kernes sich das Vorhandensein einer kleinen Zahl von farblosen Körnchen oder Bläschen, welche entweder isolirt oder kettenartig verbunden liegen, ergiebt. Unter besonders günstigen Umständen lässt sich ein Zusammenhang zwischen den extra- und intranuclearen Körnchen statuiren. Diese Ketten resp. Kränze liegen auch im freien Felde. (Vgl. Figg. 27 u. 28.)

Es gelang mir nicht, diese Sphaeroide in dem peripherischen Theile des vorderen Abschnittes allein zu beobachten: wenn dieser Theil mit schleimigen Massen ausgefüllt war, so boten die übrigen Theile des vorderen Abschnittes denselben Anblick — mit anderen Worten: ich hatte vor mir die gewöhnliche Becherzelle in ihrer vollkommen entwickelten Form.

5. Nachdem wir unter 3 u. 4 die beiden Arten der paraplasmatischen Einschlüsse kennen gelernt haben, bleiben noch solche Bilder zu erwähnen, wo man in einer und derselben cylindrischen Epithelzelle Gebilde aller möglichen Art findet. Wegen des grossen morphologischen Reichthums, der gerade hier in die Augen fällt, sind wir vorläufig nicht im Stande, eine, wenn auch provisorische Classification vorzuschlagen. Es sei nur gestattet, drei specielle Bilder ausführlich zu beschreiben.

α. Fig. 29 stellt zwei cylindrische Epithelzellen dar. Vor dem Kerne der Zelle a liegt ein hyalines Sphaeroid ohne scharfe Grenzen; hinter diesem Kerne befinden sich zwei kleinere kernartige Gebilde mit einem reichen Gehalt an violetter Chromatinsubstanz; die beiden letzten Gebilde liegen

in einem freien Hof. Der Kern der Zelle b zeigt an seiner Seite zwei stark ausgeprägte Einkerbungen, welche durch zwei hyaline Sphäroide besetzt sind; in jedem Sphaeroid bemerkt man ein blassrosa Körperchen. Hinter dem Kerne der Zelle b befindet sich eine sphaerische Höhle, welche durch structurlose schleimige Massen ausgefüllt ist.

β. Der Kern der cylindrischen Zelle besitzt in diesem Falle drei Einkerbungen: die erste umfasst ein hyalines structurloses Sphäroid, die zweite umgiebt ein gleiches Sphaeroid, welches dazu ein stark roth gefärbtes Körperchen enthält, von dem eine Kette farbloser Körnchen zum Kerne läuft; die dritte umschlingt wieder ein hyalines Sphaeroid, das drei verschiedene Arten von kleineren Gebilden enthält, unter denen wir die uns schon bekannten Halbmonde etc. erkennen. Im Zusammenhange mit dem letzten Sphaeroid besteht noch ein viertes gleiches Gebilde. Der Kern der Zelle selbst bietet einige interessante Eigenthümlichkeiten; ich weise nur auf zwei Paare von Plasmosomen und Karyosomen hin, die einander gegenüber liegen. (Vgl. hierzu Fig. 30.)

γ. In der Fig. 31 begegnet man den vorderen Abschnitten der zwei cylindrischen Nachbarzellen; die Kerne sind nur theilweise abgebildet. In der Zelle a enthält der vordere Abschnitt ein freies Feld, in welchem sich eine schleimige, etwas körnige Masse, die ein kleines röthliches Gebilde in der Nähe des Kernes beherbergt, befindet. Der vordere Abschnitt der Zelle b zeigt auch einen freien Hof, der von einem in der Gruppe 3e beschriebenen Gebilde eingenommen ist. Von einer Seite ist dieses Gebilde von einer blassröthlichen feinkörnigen Masse umgeben. In der Nähe dieses Gebildes sind noch zwei rosa gefärbte Kügelchen zu treffen.

II. Ueber die Drüsenzellen.

Bekanntlich werden in den Magendrüsen, wenigstens in einer Reihe von denselben, zwei Arten von Zellen vorgefunden. Die einen nehmen die tiefer liegenden Abschnitte der Drüse für sich in Anspruch, die anderen ordnen sich mehr oberflächlich an. Bei Untersuchung selbst frischer Praeparate springt die Differenz zwischen diesen Zellen so unverkennbar in die Augen, dass man auf dieselbe schon längst hingewiesen hatte; ebenso unverkennbar äussert sich diese Differenz auch an gefärbten Praeparaten.

A. Die tiefliegenden Zellen.

1. Die Kerne der tiefliegenden Zellen erinnern sehr nahe an die des cylindrischen Epithels: im Grossen und Ganzen finden wir hier dieselben

typischen Formen. Die schärfste äusserliche Differenz reducirt sich darauf, dass die Kerne der tiefliegenden Zellen nicht so hartnäckig dem Oval zustreben; neben ovalen Kernen begegnen wir auch verschiedenen anderen Formen. Manche Kerne sind mehr eckig, andere mehr rund, noch andere etwas bisquitenförmig, noch andere ziemlich regelrecht viereckig u. s. w. Ein streng bestimmtes Verhältniss zwischen einem gewissen Vergiftungs- oder Verdauungsstadium und einer gewissen äusserlichen Kernform ist nicht festzustellen. Es ist in Betracht zu ziehen, dass ein Organ, dessen allgemeine Dimensionen mit Rücksicht auf die Gegenwart eines Inhaltes sehr grossen Schwankungen unterworfen sind, natürlicherweise irgend welche äussere Veränderungen seiner Bestandtheile je nach dem Grad der Ausdehnung seiner Wände darbieten muss; wir sind leider nicht im Stande, alle Nebenumstände dabei zu berücksichtigen, und so bleibt die Frage offen.

Sehen wir nach den Drüsenepithelien aufmerksam hin, so überzeugen wir uns ferner, dass nicht selten eine und dieselbe Zelle zwei und drei Kerne enthält. Das kommt im cylindrischen Epithel fast gar nicht vor. Allerdings beobachteten wir neben dem Hauptkerne wiederholt einen Nebenkern und verschiedene kernartige Gebilde, aber in diesen Fällen bestand immer eine scharfe Differenz zwischen den genannten Formen, zudem hatte der Nebenkern eine Lage für sich, in einem besonderen Felde. Hier, in den tieferen Drüsenabschnitten, sehen wir zwei und drei Kerne dicht nebeneinander liegen und so enge miteinander zusammenhängen, dass stellenweise nachbarliche Kerne eine gemeinsame Membran besitzen. Dies sind buchstäblich Zwillingskerne, die gewissermaassen ein gemeinschaftliches Leben führen müssen. (Vgl. Fig. 32.)

Die Kerne der tiefliegenden Zellen äussern nicht selten die Neigung zu einer solchen Vertheilung der violetten Chromatinsubstanz, dass sie zur Bildung von inneren Scheidewänden führt; die Membran, welche den Kern umgiebt, schickt gleichsam Fortsätze in den Kern hinein. Die beiden Theile des Kernes sind dabei nicht vollständig gleichartig: der eine enthält z. B. ein Plasmosoma, der andere nicht. (Vgl. Fig. 33.)

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen wenden wir uns jetzt an das Aufzählen der typischen Formen der Kerne in den tiefliegenden Zellen.

a. Zur ersten Gruppe rechnen wir die Kerne, welche sehr arm an irgend welcher Chromatinsubstanz sind. Der Kern besteht hier aus kleinen Klümpchen violetter oder tiefblauer Chromatinsubstanz und farblosen Körnchen, die verschieden miteinander verbunden sind. (Vgl. Figg. 34 u. 35.)

b. Zur zweiten Gruppe gehören die Kerne, die ausschliesslich violette Chromatinsubstanz und zwar in verschiedener Vertheilung und Erscheinungsform enthalten. In einigen Kernen dieser Art sind die farblosen Körnchen

sehr deutlich zu sehen; dieselben liegen entweder an den Polen der grösseren Chromatinkörperchen, oder wechseln mit den kleineren ab. (Vgl. Figg. 35 und 37.)

c. Weiter erwähnen wir die Kerne, welche ausschliesslich oder fast ausschliesslich auf Kosten der safranophilen Substanzen gebildet sind. Diese Kerne sind streng von den kernartigen Gebilden zu unterscheiden, die ich weiter unten beschreiben werde und die ganz nackt in einem freien Hofe neben dem Hauptkerne liegen. (Vgl. Fig. 38.)

d. Die vierte Gruppe umfasst diejenigen Kerne, bei denen man ein deutliches Plasmosoma im hellen Hofe trifft. Die violette Chromatinsubstanz ist entweder formlos durch den ganzen Kern vertheilt oder bildet allerlei unregelmässige Körperchen, die in keinem directen Zusammenhange mit den Plasmosomen stehen. (Vgl. Figg. 39 und 40.)

e. Die fünfte Gruppe ist durch Kerne repräsentirt, welche ein deutliches Plasmosoma und ein mit ihm verbundenes ebenso deutliches Karyosoma enthalten. (Vgl. Fig. 41.)

Wie bezüglich des cylindrischen Epithels, so findet es sich auch hier, dass die intranuclearen Elemente in verschiedenen Combinationen unter einander manchmal direct am Rande des Kernes fixirt werden. (Vgl. Figg. 42, 43 und 44.)

2. Der Körper der tiefliegenden Zellen stellt sich in sehr unregelmässigen Contouren dar; mitunter sind die Grenzen der Zellen sehr schwach ausgeprägt. Der Körper färbt sich in der Regel mehr oder weniger rosa oder blassbläulich, bez. grau. Das Protoplasma ist feinkörnig; in den einen Zellen tritt die Körnigkeit schärfer hervor als in den anderen. Besonders interessant sind die Bilder, wo in einem und demselben Zellkörper auf einem blassen sehr feinkörnigen Grunde zahlreiche intensiv roth gefärbte und annähernd gleich grosse Körnchen zerstreut sind. Das sind die sog. Zymogenkörnchen.

a. In Bezug auf die Vertheilung der Zymogenkörnchen muss hinzugesetzt werden, dass in einigen Zellen sie in der Gestalt von Kugeln verschiedener Grösse angeordnet sind (Fig. 45). Aehnlichen Formen begegnet man, wenn auch viel seltener, im Cylinderepithel (Fig. 46). Bisweilen findet man in einer und derselben Zelle mehrere derartige Kugeln (Fig. 47). In solchen Kugeln finden wir mitunter vollständig farblose Körnchen oder Bläschen (Fig. 48) oder solide rosagefärbte Gebilde, die viel grösseren Umfang besitzen als die Zymogenkörnchen selbst (Fig. 49). Alle soeben erwähnten Figuren liegen in freien Höfen.

b. Neben den Kugeln, welche aus ganz deutlichen Zymogenkörnchen bestehen, beobachtete ich auch andere Kugeln, deren körnige Structur und eosino- bez. safranophiler Charakter nicht so scharf ausgeprägt sind. Besonders interessant scheinen mir die Bilder zu sein, wo neben dem Kerne im mannigfach contourirten freien Felde, mehrere derartige Kugeln angehäuft sind (Figg. 50, 51 und 52).

3. Im Protoplasma der tiefliegenden Zellen treten auch zahlreiche extranucleare Gebilde auf, die mehr oder weniger an diejenigen Formen erinnern, welche oben (I, 3 *a*—*i*) zusammengestellt sind. Wir vertheilen diese Gebilde wiederum in mehrere Gruppen.

a. Zur ersten Gruppe gehören extranucleare Gebilde, welche blass rosa gefärbt und frei von jeglichen Anhängseln sind. Derartige Gebilde sind grössten Theils ziemlich gross, liegen nicht weit von dem Kerne oder in einer Einkerbung desselben und entbehren gewöhnlich der hellen Zone, die verschiedene extranucleare Gebilde zu umgeben pflegt. Mitunter treffen wir in diesen Gebilden sehr kleine Krystalle. Vgl. hierzu Figg. 53, 54, 55 und 67 (*b*).

b. Zur zweiten Gruppe rechnen wir kugelartige safranophile Körperchen, die intensiv roth gefärbt sind. Sie liegen entweder ganz frei oder werden von farblosen Körnchen begleitet, die bald isolirt, bald in Kränzen und Ketten verbunden, auftreten. Die extra- und die intranuclearen farblosen Körnchen scheinen manchmal im Zusammenhange miteinander zu stehen. In einigen Fällen ist das rothe Gebilde mit dem rosafarbigen zu einem einheitlichen System verknüpft, in anderen aber liegen beide Gebilde isolirt. (Vgl. hierzu Figg. 56, 57, 58, 59, 60 u. 61b.)

c. Die dritte Gruppe umfasst extranucleare Gebilde, welche mit Hilfe der violetten Chromatinsubstanz construirt sind. Sie treten gewöhnlich in Gestalt von Kügelchen oder ovoiden Körperchen, die sehr den intranuclearen Karyosomen ähnlich sind, auf. Grösstentheils werden auch diese Gebilde von farblosen Körnchen, welche sich neben dem Chromatinkörperchen sehr verschieden anordnen, begleitet. (Vgl. Fig. 62.) Manchmal ist das violette Körperchen mit einer feinkörnigen rosafarbigen Masse zu einem Ganzen verbunden. (Fig. 63.)

d. Zur vierten Gruppe gehören die Formen, welche hauptsächlich auf Kosten der farblosen Körnchen, die eine verschiedene Grösse aufweisen können, gebaut und vielfach durch eine tiefblaue, resp. schwarze Chromatinsubstanz zu einem System verbunden werden. (Vgl. hierzu Figg. 64 und 65.)

e. Der fünften Gruppe rechnen wir diejenigen Combinationen von extranuclearen Gebilden zu, deren Bestandtheile in eine Reaction sowohl

mit Haematoxylin, als auch mit Eosin und Safranin treten. Ausserdem treffen wir hier in kleinerer oder grösserer Zahl auch farblose Elemente. (Vgl. hierzu Figg. 66, 67a, 68, 69, 70 u. 71.)

f. Die sechste Gruppe wird durch die uns schon bekannten Combinationen der Sichel mit der Kugel charakterisirt. Im allereinfachsten Falle bemerken wir nur diese beiden Elemente (Fig. 61a); im complicirten Falle ist die rosafarbene Kugel von einer umfangreichen Sphäre umschlossen, die blassrosa gefärbt ist und in der Concavität der Sichel ihren Platz findet (Fig. 72); im noch complicirteren Falle treten neben der Sichel und der Kugel noch mehrere andere kugelförmige Gebilde auf, die von einer feinkörnigen Masse eingeschlossen sind (Figg. 73 und 74). In der Sichel kann man auch farblose, gleichwie durchschimmernde Körnchen resp. Bläschen vorfinden. (Figg. 75 u. 76.)

g. Die Combinationen von Sichel und Kugel erscheinen mitunter mit einer anderen Färbung: dieselbe ist entweder schmutzig roth oder deutlich violett. Die dazu gehörigen Bilder haben alle Rechte, eine besondere Gruppe zu constituiren. (Vgl. hierzu Figg. 77 u. 78.)

Als besondere Unterarten von f und g könnte man die complicirten Combinationen ansehen, deren Beispiele in Figg. 79 u. 80 zu finden sind. Genaue Beschreibung von solchen Formen ist kaum möglich. — Sehr beachtenswerth erscheint es mir ferner, dass mitunter neben dem Kerne resp. in dem Kerne selbst sich zwei vollkommen symmetrisch gebaute Gebilde vorfinden, in deren Bestandtheilen wir die öfters erwähnten Sichel und Kugel wiedererkennen. (Vgl. hierzu Fig. 81.)

h. Die achte Gruppe stellt kernartige Gebilde zusammen, die fast ausschliesslich von safranophiler Substanz gebaut sind. Bisweilen treten in ihnen sehr scharf ausgeprägte Plasmosomen hervor. Da diese Gebilde auch in einem freien Felde liegen, so können sie ziemlich leicht von echten Kernen unterschieden werden. (Vgl. hierzu Figg. 82a und 83.)

i. Zur neunten Gruppe gehören kernartige Gebilde, welche ein System farbloser Körnchen mit einem sehr geringen Gehalt an violetter Chromatinsubstanz und sehr scharf ausgeprägten Plasmosomen darstellen. Diese Gebilde sind auch von einer hellen Zone umgeben und bilden eine Art von Nebenkern, wie die oben erwähnten. (Vgl. hierzu Figg. 84 u. 85.)

j. Zur zehnten Gruppe rechne ich kernartige Gebilde zu, die eine gewisse Aehnlichkeit mit den unter I, 3h beschriebenen Formen besitzen. Nur scheinen dieselben etwas reicher an safranophiler Substanz zu sein. (Vgl. hierzu Fig. 86. Etwas Aehnliches finden wir auch auf Fig. 87.)

4. Nachdem wir unter 2 und 3 systematisch die Gebilde, welche in den Bestand des Zellkörpers treten, kennen gelernt haben, mag wohl der

Leser zur Betrachtung der Abbildungen, wo in einer und derselben Zelle Combinationen von verschiedenen Elementen reproducirt werden, vorbereitet sein. Ich will nur zwei specielle Fälle etwas näher besprechen.

α. Fig. 88 stellt einen Zellkörper dar, in dem folgende Bestandtheile zu unterscheiden sind: 1) eine blassviolett gefärbte Grundsubstanz mit Anzeichen einer körnigen Structur; 2) eine grosse Anzahl intensiv roth gefärbter und der Grösse nach gleicher Zymogenkörnchen; 3) zwei grössere intensiv rothe kugelförmige Körperchen; 4) eine Combination von Sichel und Kugel, die ziemlich tief gefärbt sind; 5) ein sehr grosser intensiv roth gefärbter ovoider Körper, der structurlos zu sein scheint; 6) eine kugelförmige Anhäufung von intensiv rothen Körnchen, die sich an das vorhergehende Gebilde anschliesst: 7) eine Sphaere von Zymogenkörnchen mit ziemlich scharfen Grenzen.

β. Fig. 89 stellt einen Kern mit zwei Einkerbungen vor, von denen in einer sich mehrere rothe Gebilde mit farblosen Körnchen vorfinden. In einiger Entfernung vom Kerne beobachtet man im freien Felde eine feinkörnige blassrosa gefärbte Masse, die mannigfache Combinationen von farblosen Körnchen mit Chromatingebilden enthält. Ausserdem sind noch andere Systeme von ziemlich undeutlichen Elementen achromatischer Natur in demselben Felde zu treffen. An der Peripherie des freien Feldes sieht man Ketten von farblosen Körnchen und Kerne (dieselben sind in der Abbildung nur theilweise angedeutet).

5. Obgleich das Studium der Karyokinese nicht meine specielle Aufgabe war, halte ich es doch für nothwendig, hier ein Paar Bemerkungen darüber auszusprechen.

Vor allen Dingen muss anerkannt werden, dass der Karyokinese entsprechende Bilder in den epithelialen Apparaten der Magenschleimhaut unvergleichlich seltener vorkommen, als Bilder, welche oben beschrieben worden sind. Das trifft für alle von mir untersuchten Fälle zu. Ich will es nicht unternehmen, genaue Zahlen anzuführen, allein annähernd sagen, dass auf hundert Kerne mit Plasmosomen und Nebenkernen weniger als zehn Kerne mit den Zeichen der Karyokinese ausfallen. Allerdings kommen in manchen Mägen karyokinetische Figuren öfter als sonst vor, aber weder mit den Verdauungsstadien noch mit der Pilocarpinvergiftung hängt dieser Umstand zusammen. Selbst bei Untersuchung von Salamanderlarven hatte ich nicht bedeutend mehr karyokinetische Formen gefunden.

Die Karyomitosen wurden im cylindrischen Epithel sowohl als in den Drüsen in verschiedenen Tiefen beobachtet. Die hier vorkommenden Bilder unterscheiden sich wesentlich durch nichts von bereits bekannten. Ich

möchte nun hervorheben, dass die Fäden, aus welchen karyokinetische Figuren zusammengesetzt sind, eine sehr verschiedene Färbung annehmen können: neben gesättigt roth gefärbten sah ich mehr oder minder dunkelblau und violett gefärbte Figuren.

Schliesslich habe ich noch zwei specielle Notizen zu machen.

a. Es unterliegt keinem Zweifel, dass der karyokinetische Prozess mit der Anhäufung der Zymogenkörperchen im Zellkörper Hand in Hand gehen kann. Wir lassen dahingestellt, ob die Karyokinese mit der Anhäufung der safranophilen Körnchen etwas zu thun hat. (Vgl. hierzu Fig. 90.)

b. Die Schleifen, die bei der Karyokinese eine so wichtige Rolle spielen, sind manchmal durch äusserst feine Ketten von farblosen Körnchen mit einander verbunden. Die in Rede stehenden farblosen Elemente haben dasselbe Aussehen, wie die unter anderen Umständen beobachteten achromatischen Körnchen und sind durchaus nicht zu unterscheiden von den Gebilden, die sowohl intra- als extranuclear vorkommen können. In der Fig. 91 ist ein Fall reproducirt, wo die Ketten der farblosen Körnchen die beiden Tochtersterne in Verbindung bringen.

B. Die oberflächlich liegenden Zellen.

Die Zahl der oberflächlich liegenden Zellen in den Drüsen ist sehr verschieden: zuweilen giebt es ihrer ebensoviel, als tiefliegende Zellen, zuweilen weniger und nur selten mehr. Hier tragen wir den verschiedensten Zuständen des Magens Rechnung. Es ist jedenfalls von Interesse, dass die in Rede stehenden Zellen in einer gewissen Anzahl von Drüsen immer beobachtet werden; dies gilt hauptsächlich für die cardialen Partieen des Magens.

1. Die Kerne der oberflächlich liegenden Zellen zerfallen in folgende morphologische Kategorien;

a. Zur ersten Gruppe gehören die Kerne, die reich an violetter Chromatinsubstanz sind und deren äussere Form entweder oval oder vieleckig, kolbenartig, halbmondförmig u. s. w. ist. Die halbmondförmigen Kerne liegen gewöhnlich peripher, sodass der ganze Zellkörper nur an einer Seite des Kernes (und zwar an der concaven) zu liegen kommt. Stellenweise bieten die Kerne ganz deutliche Einkerbungen sphärischer Gestalt. (Vgl. hierzu Figg. 92, 93 u. 94.)

b. Zur zweiten Gruppe rechne ich die Kerne, welche ausser der violetten Chromatinsubstanz noch eine safrano- bez. eosinophile enthalten. Dieselbe erscheint in Form von Plasmosomen, die mit verschiedener Schärfe

hervortreten können. Gewöhnlich sind die Plasmosomen ziemlich klein und blass. (Vgl. hierzu Figg. 95 u. 96.)

c. Die dritte Gruppe machen diejenigen Kerne aus, die eine etwas diffuse Färbung annehmen und dabei ziemlich reich an safranophiler Substanz sind, welche aber keine deutliche Plasmosomen bildet. Solche Kerne sah ich oft in der Grenzzone zwischen den tief- und oberflächlich liegenden Zellen. (Vgl. hierzu Figg. 100*a* u. 104.)

2. Das erste, was in den oberflächlich liegenden Drüsenzellen in die Augen springt, ist ihr schleimiger Leib, der die Neigung äussert, Kugelform anzunehmen, wenn nur die Nachbarschaft anderer Zellen dies gestattet. Wo mehrere Zellen dieser Art vorhanden sind, da bemerkt man, wie die schleimigen Kugeln, indem sie an einander stossen, eine Abplattung erfahren; die Grenzen zwischen benachbarten Zellen, die häufig geradlinig erscheinen, bleiben dennoch deutlich, weil an der Berührungsstelle sowie überhaupt an der Peripherie die Substanz der Zelle eine schwach gräulichblaue Färbung annimmt. Relativ seltener beobachtet man eine vollkommene Verschmelzung von schleimigen Massen, die verschiedenen Zellenleibern angehören, wobei die Zellgrenzen verschwinden.

Das äussere Aussehen und die Färbung der schleimigen Massen bietet im Einzelnen eine gewisse Mannigfaltigkeit dar; dieselben scheinen zuweilen ganz homogen, fast ungefärbt, oder nur sehr schwach an der Peripherie gefärbt, zuweilen beobachten wir gleichsam Unterabschnitte, in die der ganze Schleimkörper zerfällt, wobei die Grenzen der Unterabschnitte wiederum schwach gefärbt sind. Zuweilen liegen über den ganzen Schleimkörper mehr oder minder grosse gräuliche Körner zerstreut; manchmal ist die Körnigkeit eine feinere und von einer intensiveren Färbung. (Vgl. hierzu Figg. 92, 93, 94, 95, 96, 97 u. 98.)

3. Neben dem Kerne der oberflächlich liegenden Zellen bemerkt man auch einige extranucleare Gebilde, doch lange nicht in solcher Zahl wie in den tiefliegenden Zellen. — Um einer Wiederholung vorzubeugen, beschränke ich mich, auf die einzelnen Abbildungen hinzuweisen, wo einige von diesen Formen naturgetreu wiedergegeben sind. So ist z. B. in Fig. 93 ein deutliches rosafarbiges Gebilde, welches gerade im Centrum des schleimigen Zellkörpers liegt, zu sehen; ein ähnlicher Fall ist in der Zelle *a* von Fig. 95 zu treffen. In Fig. 94 liegt ein ähnliches Gebilde in einer tiefen Einkerbung des Kernes. Auf derselben Fig. 94 können wir auch ein tiefroth gefärbtes Gebilde betrachten, das auch in der Einkerbung des Kernes seinen Platz gefunden hat. In unmittelbarer Nähe des letzten Gebildes ist die schön ausgeprägte Form einer Sichel mit der dazu gehörigen Kugel

fixirt worden. Aehnliches finden wir in Fig. 92. Wie sofort aus den Abbildungen zu ersehen ist, pflegen auch diese extranuclearen Gebilde in einem freien Hofe zu liegen. Schliesslich sei noch bemerkt, dass auch die Formen der Gruppe II, A, 2*b* im Innern des Schleimkörpers aufzuweisen sind, wenn auch ziemlich selten (Fig. 96 und 97).

4. In der oben erwähnten Grenzzone habe ich mehrfach Zellen, welche die Merkmale der tief- und oberflächlich liegenden vereinigen, betrachtet. — Hier treffen wir allererst Zellen, die nicht nur eine ganze Menge Zymogenkörnchen, sondern auch eine grosse Quantität schleimartiger Substanz, welche kugelartige Anhäufungen bildet, enthalten; ausserdem kann in demselben Zellkörper auch eins von den safranophilen extranuclearen Gebilden beobachtet werden (Fig. 99). Weiter sehen wir hier Zellen, deren Körper frei von Zymogenkörnchen ist und hyaline Sphaeroide enthält, die grösstentheils in der Nähe des Kernes liegen und scharf auf einem blass rosa gefärbten feinkörnigen Grunde hervortreten (Fig. 100). Dann werden Zellen beobachtet, deren Protoplasma bläulichgraue Färbung annimmt und deren hyaline Sphaeroide eine Anzahl von unregelmässig zerstreuten Zymogenkörnchen einschliessen (Fig. 101). Ferner haben wir Fälle, wo der bläulichgraue Zellkörper nur ein hyalines Sphaeroid beherbergt (Figg. 102 u. 104). Endlich fehlt es nicht an Formen, die eine ausserordentliche Fülle von verschiedenen Elementen darbieten, wie dies durch die merkwürdige Fig. 103 hinlänglich nachgewiesen wird.

Schlussbemerkungen. — Da ohne jegliche Hypothese keine Folgerung aus einem Nebeneinandersein auf ein Nacheinandersein gestattet ist, so will ich der Versuchung, die oben besprochenen Thatsachen zur Ableitung eines morphologischen, sich im Innern der Zelle abspielenden Processes zu benutzen, nicht verfallen. Meine Classification suchte ich auf rein morphologischen Merkmalen zu basiren, indem ich fortwährend die äussere Form, die Lage, die Farbenreaction und die gegenseitigen räumlichen Combinationen der betreffenden Gebilde im Auge behielt. Zum Schluss möchte ich nur drei Thesen aufstellen, die als einfache Recapitulation der vorhergehenden Paragraphen aufzufassen sind:

1. Die cylindrischen Epithelzellen und die drüsigen Elemente enthalten eine grosse Reihe von paraplasmatischen Einschlüssen, die in beiden Zellarten eine ausserordentliche Aehnlichkeit mit einander aufweisen. Eine und dieselbe cylindrische Epithelzelle kann dabei sowohl allerlei Nebenkerne, als auch schleimige bez. mucinoide Sphaeroide verschiedener Art produciren;

was die drüsigen Elemente anbetrifft, so zeigen dieselben eine gewisse Differenzirung, indem die tiefliegenden Zellen eine deutliche Neigung zur Production der Nebenkerne und Zymogenkörnchen erkennen lassen, die oberflächlich liegenden aber hauptsächlich zur schleimigen bez. mucinoiden Metamorphose geneigt sind. Nur die Zellen der Grenzzone können fast ohne Einschränkung mit den cylindrischen Epithelzellen auf dieselbe morphologische Stufe gestellt werden.

2. Die extranuclearen paraplasmatischen Einschlüsse sind aus denselben Substanzen wie die intranuclearen Gebilde gebaut und stehen mitunter in einer deutlichen räumlichen Beziehung zu denselben (ich erinnere z. B. an die Ketten von farblosen Körnchen, die unmittelbar in die intranuclearen übergehen können). Unter den extranuclearen Formen findet man nicht nur solche, die in eine deutliche Reaction mit Eosin und Safranin treten, sondern auch solche, die von Haematoxylin gefärbt werden oder achromatisch sind. Die betreffenden Gebilde liegen bald isolirt, bald zu verschiedenen complicirten Systemen verknüpft. Dasselbe gilt auch für die intranuclearen Gebilde. — Vergleicht man alle diese Formen unter einander, so unterscheidet man folgende Haupttypen: a) die Plasmosomen, die sich mit Eosin oder Safranin färben; b) die Karyosomen, die sich mit Haematoxylin färben; c) die achromatischen Körnchen, die allerlei Ketten, Kränze und unregelmässige Anhäufungen bilden können; d) die Combinationen von Plasmosomen mit achromatischen Körnchen; e) die Combinationen von Karyosomen mit achromatischen Körnchen; f) die Combinationen von Plasmosomen mit Karyosomen; g) die Combinationen von Plasmosomen und Karyosomen mit achromatischen Körnchen; h) die Combinationen von Sicheln und Kugeln, die reich an eosino- und safranophiler Substanz sind und auch farblose Elemente enthalten können; i) die ähnlichen Combinationen von Sicheln und Kugeln, die sich aber schmutzig violett oder tief blau färben; j) die Combinationen von Sicheln und Kugeln mit feinkörnigen protoplasmatischen Massen; k) die kernartigen Gebilde, die verschiedenen Gehalt an obengenannten Substanzen aufweisen und mitunter deutliche Plasmosomen u. s. w. beherbergen können; l) die Zymogenkörnchen, die sich mit Eosin oder Safranin färben und verschieden gruppirt werden; m) die Combinationen von Zymogenkörnchen mit eosinophilen Plasmosomen; n) die Combinationen von Zymogenkörnchen mit farblosen Elementen; o) die mucinoiden Sphaeroide von verschiedener Grösse und verschiedenem Aussehen ihres Inhaltes; p) die Combinationen von Sphaeroiden obenerwähnter Art mit extranuclearen Plasmosomen oder Sicheln; q) die Combinationen von mucinoiden Sphaeroiden mit den Zymogenkörnchen. — Manche von diesen typischen Formen kommen sowohl intra- als auch extranuclear vor — dies passt für die

Gruppen a, b, c, d, e, f und g; die anderen werden nur extranuclear beobachtet, wobei aber zu berücksichtigen ist, dass die betreffenden Gebilde sehr oft in besonderen Einkerbungen des Kernes zu liegen kommen (das gilt auch für die extranuclearen Gebilde der Reihe a bis g).

3. Die beschriebenen typischen Zellformen kehren unter passend gewählten Umständen, die mannigfacher Natur zu sein scheinen, immer wieder zurück und müssen als Ausdruck constanter Structurverhältnisse des zelligen Organismus aufgefasst werden. Soviel bis jetzt zu beurtheilen ist, werden bei Variationen der äusseren Umstände nur quantitative Unterschiede hervorgebracht; der Grundplan bleibt immer derselbe.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. V—XI.)

Fig. 1. Zwei Zellen neben einander; drei Nebenkerne; verschiedene Färbung der Hauptkerne.

Fig. 2. Der Kern enthält zwei Paare von Plasmosomen und Karyosomen.

Fig. 3. Drei Cylinderzellen neben einander; zwei Zellen mit deutlich isolirten Plasmosomen; auffallende Differenz in der Färbung der Kerne.

Fig. 4. Ein Plasmosoma am Rande des Kernes; ein eosinophiles Gebilde neben dem Kern.

Fig. 5. Der Fuss der Zelle zeigt eine Körnigkeit in der Axe und schwache Längsstreifung an den Seiten; gewisse Einschlüsse hinter dem Kern.

Fig. 6. Ein Herd unter dem Epithel.

Fig. 7. Deutlicher Kranz von farblosen Körnchen ausserhalb des Kernes; ein rosafarbenes Gebilde in Verbindung mit einem tiefrothen.

Fig. 8. Ein extranucleares rosafarbenes Gebilde in Verbindung mit einem kleinen Klümpchen von violetter Chromatinsubstanz; drei deutliche farblose Körnchen an der Peripherie.

Fig. 9. Ein extranucleares rothes Gebilde mit einem Körnchen von violetter Chromatinsubstanz; drei deutliche farblose Körnchen an der Peripherie.

Fig. 10. Zwei kleine rosafarbene Gebilde neben dem Kerne; das eine zeigt mehrere Klümpchen von violetter Chromatinsubstanz an seiner Peripherie, das andere einen einzigen violetten Halbmond.

Fig. 11. Ein extranucleares rothgefärbtes Gebilde mit zwei kleinen Körnchen von violetter Chromatinsubstanz in der Mitte; eine Anhäufung von farblosen Körnchen.

Fig. 12. Ein extranucleares rothes Gebilde mit zwei tiefblauen Körperchen und hyalinen Körnchen; in der Nähe ein anderes Gebilde von ovoider Gestalt und violetter Färbung.

Fig. 13. Ein extranucleares rothes Gebilde; ein tief violett gefärbtes Körperchen an der Spitze einer Guirlande von farblosen Körnchen; ein drittes kugeliges Gebilde mit blassvioletter Färbung.

Fig. 14. Combination von rosafarbener Kugel und tief rother Sichel.

Fig. 15. Combination von Sichel und Kugel, die von einander etwas entfernt sind.

Fig. 16. Eine Sichel und eine Kugel mit farblosen Körnchen und rosafarbener Verbindungsmasse.

Fig. 17. Ein ähnlicher Fall, andere Ansicht.

Fig. 18. Wiederum ein ähnlicher Fall; die Verbindungsmasse ist feinkörnig und liegt auch ausserhalb der Sichel.

Fig. 19. Drei Sicheln mit den dazu gehörenden Kugeln und feinkörniger rosafarbener Masse in einem freien Felde.

Fig. 20. Eigenthümliche Combination von rosafarbenen Kugeln und sichelartigen tief roth gefärbten Gebilden, die eine Anzahl von farblosen Körnchen enthalten.

Fig. 21. Ein kernartiges Gebilde neben dem Hauptkerne.

Fig. 22. Zwei in freien Höfen neben dem Kerne liegende Gebilde mit kreuzartiger Anordnung der safranophilen Substanz.

Fig. 23. Ein Nebenkern mit zwei kleinen extranuclearen Gebilden in einem freien Felde.

Fig. 24. Eine Becherzelle; zwei kleine Plasmosomen im Kerne.

Fig. 25. Mehrere hyaline Sphaeroide neben dem Kerne und im Zusammenhange mit ihm.

Fig. 26. Ein ähnlicher Fall.

Fig. 27. Hyaline Körnchen im Protoplasma neben dem Kerne.

Fig. 28. Extranucleare hyaline Körnchen in Verbindung mit den intranuclearen; kranzförmige Anordnung.

Figg. 29, 30, 31. Complicirte Formen, deren Beschreibung unter I, 5 (α, β u. γ) zu finden ist.

Fig. 32. Eine tiefliegende Drüsenzelle mit drei Kernen; deutliche Plasmosomen, Karyosomen und farblose Körnchen in den Kernen.

Fig. 33. Eine tiefliegende Drüsenzelle. Der Kern mit Scheidewand. Plasmosoma in einer Hälfte des Kerns.

Figg. 34, 35. Blasse Kerne der tiefliegenden Zellen; farblose Körnchen und tief blaue Klümpchen im Kerne. Blasses bläulich-violettes Protoplasma mit Körnchen.

Fig. 36. Eine tiefliegende Drüsenzelle, deren Kern grosse Quantität von blauvioletten Körnchen und achromatischen Gebilden enthält.

Fig. 37. Ein ähnlicher Fall. Deutliche farblose Körnchen an den Polen der Karyosomen. Zwei extranucleare Gebilde; eins von denselben liegt theilweise am Rande des Kernes.

Fig. 38. Eine tiefliegende Drüsenzelle, deren Kern sehr reich an safranophiler Substanz ist. Feine Zymogenkörnchen.

Fig. 39. Eine tiefliegende Drüsenzelle. Deutliches Plasmosoma im Kern. Protoplasma feinkörnig, blassrosa gefärbt.

Fig. 40. Ein ähnlicher Fall. Neben dem Plasmosoma eine kranzförmige Anhäufung von farblosen Körnchen.

Fig. 41. Eine tiefliegende Drüsenzelle. Ein Paar von Plasmosoma und Karyosoma im Kern. Zymogenkörnchen.

Figg. 42, 43, 44. Drei verschiedene Fälle, wo die intranuclearen Gebilde direct am Rande des Kerns fixirt worden sind.

Fig. 45. Kugelartige Anhäufung von Zymogenkörnchen in einem freien Hofe neben dem Kern.

Fig. 46. Ein ähnlicher Fall aus dem Bereiche des Cylinderepithels.

Fig. 47. Eine tiefliegende Drüsenzelle mit zwei kugelartigen Anhäufungen von ziemlich blassen Zymogenkörnchen.

Fig. 48. Kugelartige Anhäufung der blassen Zymogenkörnchen mit drei farblosen Körnchen.

Fig. 49. Kugelartige Anhäufung der blassen Zymogenkörnchen mit einem rosafarbenen Gebilde.

Fig. 50. Kugelartige Anhäufung von Körnchen, die eine gelblich-rosa Färbung angenommen haben; farblose Körnchen bez. Bläschen im Innern derselben.

Fig. 51. Ein grosser Heerd von kugelartigen Anhäufungen von Körnchen.

Fig. 52. Ein ähnlicher Fall.

Fig. 53. Eine tiefliegende Zelle. Zymogenkörnchen und rosfarbenes Gebilde im Zellleib.

Fig. 54. Ein rosafarbenes Gebilde aus dem Zellleib; Krystalle in seinem Innern.

Fig. 55. Eine tiefliegende Zelle. Kugelartige Anhäufung von Zymogenkörnchen im freien Felde und ein rosafarbenes Gebilde neben dem Kerne.

Fig. 56. Ein tief roth gefärbtes Gebilde in einem freien Hofe nehen dem Kerne; deutliche kranzförmige Anordnung von farblosen Körnchen.

Fig. 57. Ein ähnliches Gebilde mit einer Anhäufung von farblosen Körnchen.

Fig. 58. Ein ähnliches Gebilde mit Ketten von farblosen Körnchen.

Fig. 59. Ein rothgefärbtes Gebilde mit einem feinen Kranze von farblosen Körnchen; ein blassrosa gefärbtes Gebilde mit farblosen Körnchen bez. Bläschen; ein etwas undeutlicher Kranz von farblosen Körnchen, der die beiden vorhergehenden Gebilde umschliesst.

Fig. 60. Kern einer tiefliegenden Drüsenzelle mit zwei Einkerbungen. Zwei extranucleare Gebilde von verschiedener Färbung.

Fig. 61. Eine tiefliegende Drüsenzelle. In der Einkerbung des Kernes ist eine Combination von Sichel und Kugel zu sehen. Neben dem Kerne befindet sich andere Combination von zwei kugelartigen Gebilden mit verschiedener Färbung.

Fig. 62. Ein extranucleares violettes Gebilde mit farblosen Körnchen.

Fig. 63. Ein extranucleares violettes Gebilde mit einer sehr feinkörnigen rosafarbenen Masse.

Figg. 64, 65. Extranucleare Combinationen von farblosen Körnchen mit Klümpchen tiefblauer Chromatinsubstanz.

Fig. 66. Eine Combination von safranophilem und violettem Gebilde ausserhalb des Kernes.

Fig. 67. Eine tiefliegende Drüsenzelle. Zymogenkörnchen. Zwei extranucleare Gebilde, von denen eines mit tiefblauen Chromatinklümpchen verbunden ist.

Figg. 68, 69, 70. Extranucleare Combinationen von safrano- bez. eosinophilen und violetten Gebilden und farblosen Körnchen.

Fig. 71. Ein ähnlicher Fall.

Fig. 72. Eine tiefliegende Drüsenzelle. Extranucleares Gebilde, bestehend aus Sichel, Kugel und feinkörniger rosafarbener Masse.

Fig. 73, 74, 75. Combinationen von Sicheln mit mehreren Kugeln; Anhäufung von feinkörniger rosafarbener Masse ausserhalb der Sichel.

Fig. 76. Ein ähnlicher Fall (andere Ansicht).

Fig. 77. Combination von Sichel und Kugel mit einer gemischten Färbung.

Fig. 78. Combinationen von Sichel und Kugel mit tief violetter Färbung.

Figg. 79, 80. Zwei extranucleare Gebilde von complicirterem Baue.

Fig. 81. Zwei symmetrisch gebaute Formen im Innern des Kerns einer tiefliegenden Zelle.

Fig. 82. Eine tiefliegende Drüsenzelle mit einem safranophilen Nebenkerne und zwei kleineren rosafarbenen Gebilden, die Krystalle enthalten.

Fig. 83. Ein safranophiler Nebenkern mit Plasmosoma.

Figg. 84, 85. Zwei grosse Nebenkerne, bestehend aus einem System von farblosen Körnchen und Plasmosomen.

Fig. 86. Eine tiefliegende Drüsenzelle mit einem sehr dunkel gefärbten Nebenkern und Ketten von farblosen Körnchen.

Fig. 87. Ein ähnlicher Nebenkern, der noch reicher an violetter Chromatinsubstanz ist.

Figg. 88, 89. Zwei sehr complicirt gebaute Zellformen, deren Beschreibung unter II, 4 (α u. β) zu finden ist.

Figg. 90, 91. Zwei karyokinetische Figuren in den tiefliegenden Drüsenzellen.

Figg. 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98. Eine Reihe von oberflächlich liegenden Zellen mit verschieden gebauten Kernen, allerlei extranuclearen Gebilden und schleimigen Massen.

Figg. 99, 100, 101, 102, 103, 104. Eine Reihe von Zellen aus der Grenzzone zwischen den tief und oberflächlich liegenden Drüsenzellen. Hyaline Sphaeroide mit verschiedenen extranuclearen Gebilden aus der Kategorie der safranophilen Körperchen.

Die Gewinnung der Milchsäure aus der künstlich durchbluteten Leber.

Von

Dr. W. Wissokowitsch.

(Aus dem physiologischen Institut zu Leipzig.)

Dass dem Blute Milchsäure zuwachse, wenn dasselbe im arteriellen Zustande durch die frisch ausgeschnittenen Nieren und Lungen geleitet wird, hat sich aus den von Professor E. Drechsel und Dr. G. Gaglio ausgeführten Versuchen ergeben. Ob sich auch der Milchsäuregehalt des durch die frisch ausgeschnittene Leber strömenden Blutes vermehre oder vermindere, blieb unbekannt. Ein Aufschluss hierüber musste um so erwünschter sein, als Minkowski[1] gefunden hatte, dass Gänse, welche gemeinhin durch die Niere keine Milchsäure abscheiden, einen an der genannten Säure sehr reichen Harn lieferten, nachdem die Leber derselben ausgeschnitten war. Nicht fern lag hiernach der Schluss, dass die anderswo entstandene mit dem Blute herbeigeführte Milchsäure in der Leber irgendwie verwendet oder zersetzt werde. In den von Dr. Gaglio mitgetheilten Erfahrungen lag ausserdem noch die Veranlassung zu einer Ausdehnung der Versuche. Er hatte einmal beobachtet, dass das Serum im Gegensatz zum arteriellen Blute sich nicht mit Milchsäure bereicherte, wenn es zur Durchleitung gedient hatte, und sich in Folge dessen gefragt, ob die Bildung der Milchsäure an die Umwandlung des arteriellen in venöses Blut oder überhaupt an die Gegenwart der Blutkörperchen geknüpft sei.

Mit Rücksicht auf diesen Stand der Dinge forderte mich Hr. Professor C. Ludwig auf, arterielles und von O befreites Blut durch die Leber zu leiten und den Milchsäuregehalt der in die V. portae eingetretenen Flüssigkeiten mit

[1] *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften.* 1885. Nr 2.

dem aus der V. hepatica hervorkommenden zu vergleichen. Von den Ergebnissen meiner Bemühungen gebe ich zunächst Nachricht, dann aber von den Vorsichten, mit welchen ich bei der Herstellung der Flüssigkeiten, der Leitung durch die Leber und der Bestimmung der Milchsäure verfuhr.

Bei den Versuchen mit 7 Lebern, durch welche Blut oder Serum geleitet wurde, erhielt ich die folgenden Zahlenreihen. Die erste bezieht sich auf eine mit Arterienblut allein vorgenommene Durchleitung, auf welche, nachdem sie ein positives Ergebniss geliefert, drei andere folgten, in welchen Arterien- und Erstickungsblut abwechselnd durchgeleitet wurde. An sie schliessen sich die zwei folgenden, in denen die Erfolge verglichen wurden, welche bei der Aufeinanderfolge von Serum- und Arterienblut hervortrat.

1. Arterienblut, mehrfache Durchleitung derselben Menge. Lebergewicht 220 grm.

Arterienblut vor der Durchleitung enthält in 100 Theilen 0·049 ZnLa, entsprechend 0·036 Milchsäure.

Arterienblut nach der einmaligen Durchleitung in 100 Theilen 0·072 ZnLa, entsprechend 0·052 Milchsäure.

Arterienblut nach der dreimaligen Durchleitung in 100 Theilen 0.140 ZnLa, entsprechend 0·104 Milchsäure.

2. Abwechselnd Erstickungs- und Arterienblut durchgeleitet. Leber eines jungen Hundes von 140 grm Gewicht.

Ursprüngliches Erstickungsblut, enthält in 100 Theilen 0·105 ZnLa, entsprechend 0·078 Milchsäure.

200 ccm Erstickungsblut nach der Durchleitung in 100 Theilen 0·089 ZnLa, entspreshend 0·065 Milchsäure.

Ursprüngliches Arterienblut in 100 Theilen 0·106 ZnLa, entsprechend 0·079 Milchsäure.

200 ccm Arterienblut nach der Durchleitung in 100 Theilen 0·118 ZnLa, entsprechend 0·088 Milchsäure.

3. Leber eines erwachsenen Hundes ven 290 grm Gewicht.

Ursprüngliches Erstickungsblut enthält in 100 Theilen 0·131 ZnLa, entsprechend 0·097 Milchsäure.

200 ccm Erstickungsblut nach der Durchleitung in 100 Theilen 0·270 ZnLa, entsprechend 0·200 Milchsäure.

Ursprüngliches Arterienblut enthält in 100 Theilen 0·145 ZnLa, entsprechend 0·107 Milchsäure.

a. 200 ccm Arterienblut nach Durchleitung in 100 Theilen 0·204 ZnLa, entsprechend 0·151 Milchsäure.

b. 200 ccm Arterienblut nach Durchleitung in 100 Theilen 0·262 ZnLa. entsprechend 0·194 Milchsäure.

4. Lebergewicht 220 grm.

Ursprüngliches Erstickungsblut enthält in 100 Theilen 0·112 ZnLa, entsprechend 0·078 Milchsäure.

200 ccm Erstickungsblut nach der Durchleitung enthält in 100 Thl. 0·206 ZnLa, entsprechend 0·152 Milchsäure.

Ursprüngliches Arterienblut enthält in 100 Theilen 0·146 ZnLa, entsprechend 0·108 Milchsäure.

200 ccm Arterienblut nach der Durchleitung enthält in 100 Thl. 0·197 ZnLa, entsprechend 0·146 Milchsäure.

5. Abwechselnd Serum und Arterienblut.

Ursprüngliches Arterienblut enthält in 100 Theilen 0·094 ZnLa, entsprechend 0·070 Milchsäure.

200 ccm Arterienblut nach der Durchleitung enthält in 100 Thl. 0·199 ZnLa, entsprechend 0·147 Milchsäure.

Ursprüngliches Serum enthält in 100 Theilen 0·132 ZnLa, entsprechend 0·098 Milchsäure.

a. Serum nach der Durchleitung enthält in 100 Theilen 0·212 ZnLa, entsprechend 0·157 Milchsäure.

b. Serum nach der Durchleitung enthält in 100 Theilen 0·248 ZnLa, entsprechend 0·184 Milchsäure.

6. Lebergewicht 280 grm.

Ursprüngliches Serum enthält in 100 Theilen 0·100 ZnLa, entsprechend 0·074 Milchsäure.

200 ccm Serum nach der Durchleitung enthält in 100 Theilen 0·108 ZnLa, entsprechend 0·080 Milchsäure.

Ursprüngliches Arterienblut enthält in 100 Theilen 0·057 ZnLa, entsprechend 0·042 Milchsäure.

200 ccm Arterienblut nach Durchleitung enthält in 100 Theilen 0·109ZnLa, entsprechend 0·081 Milchsäure.

7. Lebergewicht 150 grm.

Ursprüngliches Serum enthält in 100 Theilen 0·089 ZnLa, entsprechend 0·067 Milchsäure.

200 ccm Serum nach Durchleitung enthält in 100 Theilen 0·143 ZnLa, entsprechend 0·106 Milchsäure.

Ursprüngliches Arterienblut enthält in 100 Theilen 0·121 ZnLa, entsprechend 0·089 Milchsäure.

200 ccm Arterienblut nach Durchleitung enthält in 100 Theilen 0·154 ZnLa, entsprechend 0·122 Milchsäure.

Einer weiteren Betrachtung, welche sich an die vorgeführten Zahlen knüpfen lässt, wird es dienen, wenn der procentische Zuwachs an Milch-

säure noch einmal zusammengestellt wird, welchen jede der Flüssigkeiten bei ihrem Durchgang durch die Leber empfangen hatte.

	1. a.	1. b.
I. Arterienblut	+ 0·016	+ 0·068

II. Arterien: wechselnd mit Erstickungsblut	2.	3. a	3. b	4.
Arterienblut	+ 0·009	+ 0·044	+ 0·087	+ 0·038
Erstickungsblut	— 0·013		+ 0·103	+ 0·074

III. Arterienblut wechselnd mit Serum	5.	6. a	6. b	7.
Arterienblut	+ 0·039		+ 0·077	+ 0·033
Serum	0·006	+ 0·059	+ 0·086	+ 0·039

Aus den Beobachtungen ist zu entnehmen:

1. In der Reihe der Muskeln, der Niere und der Lunge steht auch die Leber; das Blut, welches aus ihren Gefässen zurückkehrt, ist reicher an Milchsäure, als das ihr zugeführte, sodass eine der Voraussetzungen sich als hinfällig erweist, von welchen meine Untersuchung ausging. Damit, dass die Hoffnung in derselben, auf einen Ort zu stossen, an welchem die anderweit gebildeten Milchsäure-Mengen einer weiteren Umsetzung entgegen gingen, sich nicht erfüllt hat, wird es nicht unwahrscheinlich, dass die aufgeworfene Frage anders gestellt werden muss, wenn sie eine Erledigung finden soll. Nach den vielen Gebieten zu urtheilen, in denen ihre Neubildung nachgewiesen wurde, scheint es, als ob das Entstehen und Vergehen der Milchsäure weniger an das Vorhandensein gewisser Organe, als an einen Wechsel ihrer Zustände geknüpft sei.

2. Aus einer Vergleichung meiner Zahlen mit denen Gaglio's ergiebt sich, dass das Blut, welches aus der Leber hervorgeht, öfter einen grösseren Zusatz an Milchsäure empfangen hat, als das aus der Niere und Lunge. Da Gaglio zu seinen Leitungen nur arterielles Blut benutzte, so können aus meinen Beobachtungen auch nur die mit demselben Blute unternommenen zum Vergleich gestellt werden. Die folgenden Zahlen bedeuten um wieviel Milligramme 100^{ccm} des abgeflossenen Blutes mehr an Milchsäure als das zugeflossene enthielten.

	Leber.	Niere.	Lunge.
1.	16 u. 68	28	16 32
2.	9	36	36
3.	44 87	—	9 7
4.	38	—	—
5.	77	—	—
6.	39	—	—
7.	33	—	—

Obwohl sich das Blut beim Durchgang durch die Leber auch einige Male mit geringeren Milchsäure-Mengen beladen hatte, als das durch Lunge und Niere geflossene, so brachte es doch, wie gesagt, öfter weit mehr der Säure mit, als jemals aus den beiden anderen Organen. Dieser Umstand, in Verbindung mit den beträchtlichen Unterschieden des Milchsäure-Gehaltes, welche das Blut aufwiess, das in verschiedenen Versuchen durch die Leber geflossen war, enthalten eine Ermunterung zu weiteren Beobachtungen. Namentlich wäre es erwünscht, zu prüfen, ob die Grösse des Zuwachses an Milchsäure zu dem Glykogengehalt der Leber in einer gesetzmässigen Beziehung steht.

3. Eine von Gaglio aufgeworfene Frage, ob die Umwandlung des arteriellen in venöses Blut unter die Bedingungen zu zählen sei, von welchen die Beladung des Blutes mit Milchsäure abhänge, war durch meine Versuche verneint. Aus der Leber brachte nicht bloss das hellroth in die Pfortader eingeleitete Blut ein Mehr an Milchsäure mit, auch das dunkle, von Sauerstoff befreite und das Serum boten ein gleiches Verhalten. Je einmal versagten das Erstickungsblut und das Serum, während von derselben Leber das arteriell eingeführte Blut mit Milchsäure gespeist wurde, dafür aber erwiesen sich das Serum wie das Erstickungsblut andere Male weit wirksamer als das Arterienblut.

Durch die Erfahrung, dass die Anwesenheit der Blutscheiben kein Erforderniss dafür abgiebt, dass dem Blute Milchsäure zuwachse, wird der Versuch, welcher die Herkunft der Milchsäure aufzuklären trachtet, jedenfalls wesentlich vereinfacht. Zugleich aber erweckt er, trotz der gegen ihn erhobenen Einwendungen Gaglio's den Verdacht, dass die durch die Leber strömende Flüssigkeit die Milchsäure einfach ausgewaschen habe, und zwar um so mehr, als dieselbe zu den für gewöhnlich in der Leber vorkommenden Bestandtheilen zählt.

Um hierüber Auskunft zu finden, unternahm ich einen Versuch, in welchem durch die möglichst frische Leber zuerst eine 0·7-procentige Lösung von NaCl und darauf arterielles Blut geführt wurde. Die Untersuchung der Flüssigkeiten auf Milchsäure, an der ich durch meine Abreise aus Leipzig verhindert wurde, hat mit dankenswerther Bereitwilligkeit Hr. Dr. Reese ausgeführt.

Die Leber wurde mit 600^{ccm} 0.7-procentiger NaCl-Lösung ausgewaschen; nachdem hierdurch alle Gefässe blutfrei geworden waren, flossen durch sie weitere 200^{ccm} der genannten Lösung. Hierauf wurden 200^{ccm} arteriellen Blutes des Hundes, welchem die Leber angehört hatte, durchgeführt. Von der NaCl-Lösung flossen in 12 Minuten 200^{ccm}, von dem Blut die gleiche Menge in 47 Minuten durch die Leber. Der Druck, unter welchem die NaCl-Lösung strömte, war so niedrig genommen, dass

auf der Oberfläche der Leber nur Spuren von Flüssigkeit hervortraten; das arteriell eingeführte Blut kam mit stark venöser Färbung aus der Lebervene hervor.

Das röthliche Waschwasser $=610^{ccm}$ enthielt in 100 Thl. $0\cdot004^{grm}$ Milchsäure,
die darauffolgende Na Cl-Lösung „ „ „ „ $0\cdot001$ „ „
das zugeleitete Blut „ „ „ „ $0\cdot031$ „ „
das aus der Vene aufgefangene Blut „ „ „ „ $0\cdot030$ „ „

Für die Absicht, in welcher der Versuch angestellt wurde, ist er leider nicht entscheidend; allerdings hatte die Na Cl-Lösung keine Milchsäure aus der Leber entfernt, aber ebensowenig war dieses dem Blute gelungen; die Leber schien also zu denen zu gehören, welche zur Abgabe bez. Herstellung von Milchsäure nicht befähigt sind.

Immerhin ist der Versuch insofern von Bedeutung, als sich durch ihn der Nachweis vervollständigt, dass die Umwandlung des Arterien- in Venenblut ohne Betheiligung der Milchsäurebildung vollendet.

Einige der Fragen, welche durch die Untersuchung von Gaglio keine Antwort fanden, sind durch meine wohl gelöst; aber über die Herkunft der Milchsäure besitzen wir auch jetzt noch keine Auskunft. Doch scheint mir die Richtung, nach welcher sich der Versuch zunächst zu wenden hat, durch meine kleine Arbeit vorgezeichnet zu sein.

Darstellung der Milchsäure aus dem Blut. Das von mir angewendete Verfahren weicht in einigen Beziehunsen von dem durch Dr. Gaglio benutzten ab.

Unter stetem Umrühren wird das Blut ganz allmählich mit dem fünffachen Volum eines 95-procentigen Alkohol's versetzt, 24 Stunden hindurch ruhig hingestellt; von den feinflockigen Gerinseln, die sich alsdann zu Boden gesetzt haben, wird der Alkohol mittelst der Wasserluftpumpe abfiltrirt. Ist der Kuchen noch mehrmals mit Alkohol ausgewaschen, so wird er in einen Kolben zurückgebracht, dort, wie eben beschrieben, von Neuem behandelt und schliesslich noch mit 6 Portionen Alkohols bis zur möglichsten Trockenheit ausgewaschen.

Von den vereinigten Auszügen wird der grösste Theil des Alkohols abdestillirt, der Rest im Luftstrome getrocknet und aus dem Kolben, in welchem er sich befindet, mit möglichst wenig heissem Wasser ausgespült, wodurch eine von aufgeschwemmtem Fett trübe Flüssigkeit erhalten wird. Die etwa 200^{ccm} betragende Flüssigkeitsmasse wird in einer Porzellanschaale über freiem Feuer erwärmt, dann zuerst mit 1^{grm} gereinigten Paraffins und darauf mit 5 bis 7 Tropfen Phosphorsäure versetzt, hierauf aber unter Umrühren mit einem Glasstäbchen gekocht.

Nach kurzdauerndem Umrühren mit einem Glasstäbchen verschmelzen die Fetttröpfchen mit dem erweichten Paraffin zu einer festweichen Masse, von der sich die klare Flüssigkeit leicht abfiltriren lässt. — Das zurückbleibende Gemisch von Paraffin wird abermals mit 200^{ccm} kalten Wassers und einem Tropfen Phosphorsäure versetzt, wobei sich dasselbe in dem Wasser vertheilt und ihm ein emulsionsartiges Aussehen verleiht. Unter dem darauf folgenden Kochen der Flüssigkeit ballen sich unter Umrühren das Paraffin und die Fette wieder zu einem Kuchen, von dem die Flüssigkeit auf dem Filter geschieden wird. Auf gleiche Weise wurde die fettige Masse 4 Mal und schliesslich das Filter mit angesäuertem Wasser ausgewaschen. Nachdem die saure Flüssigkeit mit kohlensaurem Natron abgestumpft war, wurde sie auf ein kleines Volum eingeengt.

Der bis dahin gebrachte Auszug wurde nun mit Phosphorsäure angesäuert. Vor der Schwefel- verdient die Phosphorsäure den Vorzug, weil sie auch nicht einmal spurweise in den Aether übergeht, mit welchem der wässerige Auszug zur Wegnahme der Milchsäure behandelt werden muss.

Um die freigewordene Milchsäure aus der wässerigen Lösung in den Aether überzuführen, bediente ich mich statt der von Gaglio benutzten Schüttelmaschine des von Prof. Schwarz erfundenen Extractionsapparates.[1] Die Kolben desselben fassten je 200^{ccm}. Bei seinem Gebrauche wurde eine kleine Abänderung des Apparates als zweckmässig erachtet; sie bestand darin, dass beide in den unteren Kolben reichenden Glasröhren von 4^{mm} lichtem Durchmesser über dem Spiegel des Aethers frei mündeten. Wird der Apparat über Asbestpappe erhitzt, so wird jetzt im Verlauf von fünf Minuten der Aether einmal ausgetauscht. — Um des Ueberganges der Milchsäure in den Aether vollkommen sicher zu sein, wurde der Apparat 16 bis 20 Stunden im Gang erhalten, ein Zeitraum, welcher zu dem beabsichtigten Erfolg genügend sein dürfte, da, wie ich mich durch einen besondern Versuch überzeugte, ein achtstündiges Ausziehen schon hinreicht, um die in dem Wasser enthaltene Milchsäure bis auf 3 Procent zu gewinnen.

Nach vollendeter Ueberführung der Milchsäure wird der Inhalt des Kolbens, welcher den Aether enthält, auf dem Scheidetrichter mindestens 15 Stunden in einem mit Eis abgekühlten Raum aufgestellt. Nur dann sinken unter leichtem Schütteln alle an der Glaswand haftenden Wassertröpfchen zu Boden, welche bei der Extraction der Milchsäure aus der wässerigen Lösung übergerissen sind.

In den Kolben, aus welchem der abgeschiedene Aether destillirt werden sollte, wurde eine kleine Menge feingepulverten, vollkommen reinen kohlen-

[1] Fresenius, *Zeitschrift für analytische Chemie.* 1884.

sauren Zinkoxyds eingebracht, womit einem sonst unvermeidlichen Verlust von Milchsäure vorgebeugt wurde; denn die freie Milchsäure wird, wovon ich mich überzeugt habe, bei der Destillation, wenn auch in geringem Maasse, in die Vorlage übergeführt. — Der Rückstand, welcher nach der Entfernung des Aethers verbleibt, wird, nachdem er noch einen weiteren Zusatz von $ZnCO_3$ empfangen, mit kochendem Wasser ausgezogen, filtrirt und das Filtrat verdampft. Letzteres wird wiederum mit kochendem Wasser erschöpft und der Auszug eingeengt und bei 120° getrocknet.

Die gewonnene Salzmasse wurde durch kalten Alkohol nicht ohne einen kleinen Verlust an Paramilchsäure gereinigt. Als der alkoholische Auszug verdampft war, hinterliess er eine amorphe Masse in geringer Menge, welche ihren Eigenschaften nach als Aethylenmilchsäure angesprochen werden musste.

Eine spurweise Verunreinigung des paramilchsauren Zinkoxydes mit Cl liess sich eben noch nachweisen.

Künstlicher Strom durch die Leber. Bei der künstlichen Blutleitung durch die Leber kommt es sehr leicht zum Austritt von seröser Flüssigkeit auf der freien Oberfläche des Organs und in die Lymphgefässe hinein. Da das abgeschiedene Serum aus dem zugeleiteten Blute stammt, so muss sein Auftreten vermieden werden, weil ohne dieses die in V. portae und der V. hepatica fliessenden Blutmassen mit einander nicht mehr vergleichbar sein würden. Sicher wird das störende Ereigniss durch die Innehaltung folgender Vorschriften vermieden. Die Leber des verbluteten Hundes wird freigelegt, die V. portae diesseits, die V. cava im Thorax jenseits derselben mit einem leicht lösbaren Verschluss versehen; beide Venen werden ausserhalb des Unterbandes durchschnitten, so dass noch jenseits desselben ein Raum für die einzulegenden möglichst weiten Glascanülen übrig bleibt. — Hierauf wird die Vena cava kurz unterhalb der Leber fest unterbunden, das Zwerchfell von dem Ansatz an die Knochen gelöst und dann die Leber mit dem Diaphragma, nachdem die letzten Verbindungen mit anderen Eingeweiden durchtrennt sind, vorsichtig aus der Leiche genommen und je eine Glascanüle in die Venen eingesetzt. Die Leber wird darauf mit dem Zwerchfell nach unten auf ein Haarsieb gelegt, in dessen Mitte sich eine Oeffnung für die Canüle der V. cava inferior befindet. An die unter dem Haarsieb herabhängende Canüle der V. cava wird ein längeres erst senkrecht, dann horizontal verlaufendes Glasrohr eingebunden und derart festgestellt, dass es durch sein Gewicht keine Zerrung auf die Vene übt. Jetzt wird eine mit entfaserstofftem Blut gefüllte Flasche unter Ausschluss aller Luftblasen mit der Canüle der V. portae durch Vermittelung einer längeren Kautschukröhre verbunden und der Blutstrom eingeleitet, welcher das noch anwesende, dem

getödteten Thiere angehörige Blut aus der Leber entfernen soll. — Durch einen sehr mässigen auf der Blutflasche lastenden Druck kann nun ein reichlicher Blutstrom durch die Leber unterhalten werden, welcher, nachdem er die Capillaren durchsetzt hat, widerstandslos durch die nach unten hin ausmündenden Venen abfliesst. Wenn die Leber unverletzt auf das Sieb gebracht wurde, so tritt sämmtliches durch die V. portae eingedrungene Blut durch die V. hepatica bez. V. cava inferior hervor, die Lymphgefässe bleiben leer und die Oberflächen der Leber trocken. Vor Verdunstung wird das Organ durch seine Einlagerung in einen Blechkasten behütet, dessen Seitenwände an entsprechenden Orten zum Einlass der Canülen durchbohrt sind, dessen obere weite Oeffnung mit einer Glasplatte bedeckt ist.

Dem geringen Widerstand des Stroms in den Venen zu Folge ereignet es sich gewöhnlich, dass nur die mittleren Theile, nicht aber die Ränder der Leber vom Blute durchsetzt werden; hiervon giebt die Farbe Rechenschaft. Darum, weil sich nicht alle Gefässe füllen, kann jedoch, soweit ich sehe, das Ergebniss der Versuche nicht für getrübt gelten, um so weniger, als der grosse dem Strom zugängige Abschnitt der Leber in kurzer Zeit die zur Analyse nöthige Blutmenge liefert.

Vorbereitung der zur Durchleitung bestimmten Flüssigkeiten. So oft es in der Absicht lag, Erstickungsblut durch die Leber zu führen, wurden der Reihe nach zwei Hunde durch Abschluss ihrer Luftröhre getödtet. Vor dem Zuklemmen der Trachea waren in die beiden Carotiden eines jeden Thieres Canülen eingesetzt, welche mittelst eines Gabelrohres in einen Kautschukschlauch mündeten, an dem ein leicht lösbarer Verschluss angebracht war. — So wie sich die Erstickungskrämpfe des Thieres beruhigt hatten, wurde der Verschluss an dem Kautschukrohr geöffnet und das letztere an ein Glasrohr angesetzt, welches aus dem Hals eines starken Glasgefässes hervorstand. Das Glas war mit luftfreiem Quecksilber gefüllt und es besass ausser dem Zu- noch ein Abflussrohr, aus welchem das Quecksilber in dem Maasse, als Erstickungsblut zuströmte, abgelassen wurde. Sobald das Thier kein Blut mehr gab, wurden die Oeffnungen der Glasflasche geschlossen und letztere bis zur vollen Entfaserung des Blutes geschüttelt. Die in den beiden Gläsern enthaltenen Blutmengen wurden dann unter Luftabschluss in eine dritte mit Quecksilber gefüllte Flasche übergeführt. Der hierbei erhaltene Vorrath tiefdunkeln Blutes konnte nun nach Belieben benutzt werden; ein Theil desselben wurde in eine lufthaltige Flasche übergetrieben und dort bis zur Annahme der arteriellen Farbe geschüttelt. So stand mir arterielles und Erstickungsblut von gleichartiger Zusammensetzung zu Gebote.

Das Serum, welches zur Verwendung kam, war auf der Centrifuge gereinigt.

Einige Beobachtungen über die Verbreitung des Jecorins im thierischen Organismus.

Von

Dario Baldi.

(Aus dem physiologischen Institut zu Leipzig.)

Vor einiger Zeit theilte E. Drechsel[1] mit, dass er im Vereine mit Stolnikoff eine neue schwefel- und phosphorhaltige Substanz in der Leber des Hundes und Pferdes aufgefunden habe, welche er mit dem Namen Jecorin belegte. Diese Substanz verdient das Interesse der Physiologen in hohem Grade, nicht nur wegen ihres Gehaltes an Schwefel und Phosphor, sondern namentlich auch wegen ihrer Fähigkeit, Kupferoxyd in alkalischer Lösung beim Kochen zu reduciren. Sie schliesst sich demnach einerseits dem Lecithin, andererseits den reducirenden Kohlehydraten an, und da diese beiden im Thierkörper ausserordentlich weit verbreitet sind, und niemals direct, sondern immer indirect aus dem Phosphorgehalte und dem Reductionsvermögen gewisser Auszüge ihrer Menge nach bestimmt werden, so war es von einiger Wichtigkeit, auch andere Organe als die Leber auf einen etwaigen Gehalt an Jecorin oder ähnlichen Körpern zu untersuchen. Bei der noch sehr mangelhaften Kenntniss der Eigenschaften des Jecorins konnte natürlich von einer quantitativen Bestimmung desselben nicht die Rede sein; ich habe mich deshalb darauf beschränken müssen, das Jecorin in jedem einzelnen Falle so rein wie möglich abzuscheiden, und die Eigenschaften der so gewonnenen Substanzen mit denen des — wie wir einstweilen wohl sagen dürfen — typischen Leberjecorins zu vergleichen. Bei dieser Lage der Sache halte ich es nicht nur nicht

[1] *Berichte der kgl. sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften.* Sitzung vom 8. Februar 1886.

für überflüssig, sondern geradezu für geboten, in jedem einzelnen Falle eingehender über Darstellung und Eigenschaften meiner Praeparate zu berichten, als ich sonst thun würde, um Wiederholungen zu vermeiden.

I. Versuche mit Kaninchenleber.

Bei der Darstellung des Jecorins bin ich im Wesentlichen der von Drechsel angegebenen Vorschrift gefolgt, und nur insofern von derselben abgewichen, als ich die ganz frische Leber von der V. porta aus zunächst mit Wasser und dann mit absolutem Alkohol ausgewaschen habe, bis die Oberfläche gelbweiss geworden war. Dann wurde die Leber in einer Reibschale zu einem möglichst feinen Brei zerrieben, mit dem zwei- bis dreifachen Volum absoluten Alkohols gemengt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen; am nächsten Tage wurde die Lösung abgegossen und der Rückstand in derselben Weise noch einige Male mit absolutem Alkohol ausgezogen, bis dieser fast nichts mehr aufnahm. Die vereinigten alkoholischen Auszüge wurden sodann bei 70 bis 80° verdampft und der dickflüssige Rückstand mit Aether, welcher die Hauptmenge leicht löste, behandelt; die Aetherlösung wurde nach dem Absitzenlassen filtrirt und durch überschüssigen absoluten Alkohol gefällt. Der entstandene Niederschlag wurde nach dem Absitzen abfiltrirt, wieder in Aether gelöst und abermals mit Alkohol gefällt — ein Verfahren, welches so oft wiederholt wurde, bis in der alkoholischen Mutterlauge durch Platinchlorid kein Niederschlag mehr hervorgebracht wurde, das Lecithin demnach entfernt war. Nunmehr wurde der Niederschlag auf einem Filter gesammelt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Die so erhaltene Substanz war immer etwas gelb bis braun gefärbt und zwar um so dunkler, bei je höherer Temperatur die ursprünglichen alkoholischen Auszüge eingedampft worden waren; sie besass im Uebrigen alle Eigenschaften, welche Drechsel an seinem Jecorin beobachtete: sie war sehr hygroskopisch, in wasserhaltigem Aether sehr leicht, in absolutem Alkohol dagegen nur sehr schwer löslich, ihre wässerige Lösung reducirte Fehling'sche Flüssigkeit stark beim Kochen unter Bildung von Seife, die qualitative Probe ergab die Anwesenheit von Stickstoff, Schwefel und Phosphor.

II. Versuche mit Hundeleber.

Bei diesen Versuchen wurde die frische Leber theils erst mit Wasser und Alkohol ausgespritzt, theils sofort möglichst fein zerrieben und mit Alkohol mehrmals ausgezogen; die vereinigten Auszüge wurden sodann auf die beschriebene Art und Weise weiter verarbeitet, aber Sorge dafür ge-

tragen, dass die Temperatur beim Eindampfen nicht über 40 bis 50° stieg. Das erhaltene Jecorin zeigte in beiden Fällen dieselben Eigenschaften, wie das aus Kaninchenleber gewonnene; die wässerige Lösung desselben gab mit Silberlösung einen weisslichen flockigen Niederschlag, der sich auf Zusatz von etwas Ammoniak leicht und klar löste, welche Lösung sich beim Erhitzen schön portweinroth färbte. Eine ähnliche, sehr schön weinrothe Färbung wurde erhalten, als die wässerige Jecorinlösung mit ein Paar Tropfen einer alkoholischen Lösung von α-Naphtol und dann mit conc. Schwefelsäure versetzt wurde. Durch Barytwasser und Bleizucker wird die wässerige Jecorinlösung anscheinend unter Zersetzung gefällt; das Filtrat von den Niederschlägen reducirt Fehling'sche Flüssigkeit stark beim Kochen, aber die völlig ausgewaschenen Niederschläge thun dies nicht, oder höchstens spurenweise. Durch verdünnte Salzsäure wurde die wässerige Lösung des Jecorins in der Kälte nicht getrübt.[1] Hervorheben möchte ich noch, dass aus der Leber eines stark gefütterten Hundes eine anscheinend besonders grosse Menge Jecorin gewonnen wurde.

Von dem Hundeleberjecorin habe ich eine grössere Anzahl von Analysen, besonders Schwefel- und Phosphorbestimmungen gemacht. Diese letzteren beiden habe ich sämmtlich nach Carius durch Erhitzen mit conc. Schwefelsäure im zugeschmolzenen Rohre ausgeführt; es scheint aber, dass das Jecorin nur äusserst schwer und in sehr hoher Temperatur vollkommen zerstört wird, da die Werthe im Allgemeinen um so höher ausfielen, je höher (und vielleicht auch je länger) ich dabei erhitzte. Daher, und weil ich im Uebrigen stets unter möglichst gleichen Bedingungen arbeitete, muss ich den höchsten Werthen die grösste Wahrscheinlichkeit zuerkennen und werde deshalb auch nur diese hier anführen. Bezüglich der angewandten Methode sei nur noch bemerkt, dass die salpetersaure Lösung erst für sich auf dem Wasserbade (über Spirituslampe), und dann noch mit conc. Salzsäure eingedampft wurde, bis alle Salpetersäure verjagt war; dann wurde aus der verdünnten salzsauren Lösung die Schwefelsäure mit Chlorbaryum und aus dem Filtrate die Phosphorsäure nach Zusatz von essigsaurem Natron und einer bekannten Menge Eisenoxyd durch Kochen als basisch phosphorsaures Eisenoxyd gefällt.

1) 1·1435 grm Substanz I lieferten: 0·1925 grm $BaSO_4$ = 2·31% S.
2) 0·4610 „ „ I „ 0·0863 grm $BaSO_4$ = 2·57% S
und 0·0242 grm P_2O_5 = 2·29% P.
3) 0·2575 „ „ I „ 0·0507 grm $BaSO_4$ = 2·70% S
und 0·0148 grm P_2O_5 = 2·51% P.

[1] Ein Punkt, welcher erst nach sehr oft wiederholtem Lösen des Jecorins in Aether und Fällen mit Alkohol erreicht wird, meines Erachtens aber ein gewichtiges Kriterium für die Reinheit des Praeparates ist.

4) 0·6015 grm Substanz III lieferten: 0·0935 grm $BaSO_4$ = 2·14% S
und 0·0347 grm P_2O_5 = 2·52% P.

5) 0·2780 grm „ II „ 0·0435 grm $BaSO_4$ = 2·15% S
und 0·0175 grm P_2O_5 = 2·75% P.

6) 0·1190 grm Substanz lieferten nach Dumas 5·0 CC.N trocken bei 18°
und 749·9 mm Hg = 4·88% N.

7) 0·2155 grm Substanz lieferten nach Dumas 8·3 CC.N trocken bei 22·5°
und 741·7 mm Hg = 4·36% N.

8) 0·2865 grm Substanz mit $PbCrO_4$ zuletzt im Sauerstoffstrom bei möglichst hoher Temperatur verbrannt lieferten 0·2062 grm H_2O = 7·99% H.

9) 0·3306 grm Substanz lieferten 0·2325 grm H_2O = 7·81% H
und 0·5685 grm CO_2 = 46·89% C.

10) 0·2440 grm Substanz lieferten 0·1777 grm H_2O = 8·09% H
und 0·4195 grm CO_2 = 46·88% C.

11) 0·6542 grm Substanz wurden mit concentrirter Salpetersäure im Rohr auf 230° erhitzt, die Lösung mehrere Male mit concentrirter Salzsäure eingedampft, hierauf Schwefel- und Phosphorsäure durch Barytwasser entfernt, das Filtrat zur Trockene verdampft und bei gelinder Hitze weissgebrannt; der Rückstand wurde mit Wasser ausgezogen, mit kohlensaurem Ammon gefällt, das Filtrat zur Trockene gebracht und mit Schwefelsäure in Sulfat verwandelt. Erhalten wurden: 0·1155 grm Na_2SO_4 = 5·72% Na. In Wasser gelöst gab dieses Sulfat keinen Niederschlag mit Platinchlorid, und nur eine schwache Opalescenz mit Silberlösung.

Folgende kleine Tabelle enthält die Resultate vorstehender Analysen übersichtlich geordnet:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9	10.	11.
C	—	—	—	—	—	—	—	—	46·89	46·88	—
H	—	—	—	—	—	—	—	7·99	7·81	8·09	—
N	—	—	—	—	—	4·88	4·36	—	—	—	—
S	2·31	2·57	2·70	2·14	2·15	—	—	—	—	—	—
P	—	2·29	2·51	2·52	2·75	—	—	—	—	—	—
Na	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5·72

Wie man sieht, stimmen die Werthe für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff hinlänglich überein, während die für Schwefel und Phosphor etwas stärker abweichen; immerhin dürften die letzteren aber doch darthun, dass auf je ein Atom Schwefel auch ein Atom Phosphor im Jecorin enthalten ist, sowie vier Atome Stickstoff und drei Atome Natrium. Mit den von Drechsel für seine Praeparate gefundenen Werthen (C: 51·4%; H: 8·2%; N: 2·86%; S: 1.4%; P: 3·7%) stimmen die meinigen nicht überein; der Grund dafür liegt vielleicht in dem Umstande, dass Drechsel's

Praeparate noch nicht ganz rein waren, wenigstens gaben deren Lösungen mit verdünnter Salzsäure in der Kälte immer noch eine schwache Trübung, was bei den meinigen nicht mehr der Fall war. Möglicherweise waren aber unsere Praeparate, als von verschiedenen Thierspecies (Hund und Pferd) stammend, überhaupt nicht ganz identisch, ein Punkt, auf welchen ich unten nochmals zurückkommen werde. Jedenfalls müssen noch weitere Analysen gemacht und die Zersetzungsproducte des Jecorins untersucht werden, ehe eine Formel für dieses aufgestellt werden kann.

III. Versuche mit Rindermilz.

In der Rindermilz ist ebenfalls eine phosphor- und schwefelhaltige Substanz enthalten, welche sich auf dieselbe Weise gewinnen lässt, wie Jecorin aus Leber. Die Eigenschaften derselben stimmen im Allgemeinen ganz mit denen des Leberjecorins überein; wie dieses ist die Substanz sehr hygroskopisch, in Wasser, sowie in wasserhaltigem Aether löslich, und wird aus letzterer Lösung durch absoluten Alkohol wieder niedergeschlagen. Sie ist auch im Stande, Fehling'sche Flüssigkeit beim Kochen zu reduciren, allein anscheinend ist ihr Reductionsvermögen doch etwas geringer als das des Leberjecorins; dagegen bildet sie wie letzteres beim Kochen mit Alkalien viel Seife, so dass die Flüssigkeit beim Erkalten zu einem Leim gesteht. Mit ammoniakalischer Silberlösung erwärmt, giebt sie eine schön portweinrothe Färbung, ebenso färbt sie sich mit α-Naphtol und conc. Schwefelsäure schön roth, und gegen Barytwasser verhält sie sich genau wie Leberjecorin. Eine Bestimmung des Phosphor- und Schwefelgehaltes ergab:

$0{\cdot}1322^{grm}$ Substanz lieferten $0{\cdot}0271^{grm}$ $BaSO_4 = 2{\cdot}82\%$ S
und $0{\cdot}0068^{grm}$ $P_2O_5 = 2{\cdot}24\%$ P.

IV. Versuche mit Pferdeblut.

Da im Blute nur sehr kleine Mengen von Jecorin erwartet werden konnten, so habe ich, um leicht über grössere Mengen Material verfügen zu können, nicht Hunde-, sondern Pferdeblut untersucht. Das Blut wurde aus der Carotis in einem grossen Gefässe aufgefangen und unmittelbar mit absolutem Alkohol gut durchgeschüttelt; der feinflockige Niederschlag aus ca. 7 Liter Blut wurde sodann mit Alkohol in der bereits beschriebenen Art und Weise erschöpft und weiter verarbeitet. So wurde schliesslich eine geringe Menge einer Substanz erhalten, welche dem Leberjecorin äusserlich vollkommen glich; wie dieses war sie sehr hygroskopisch, in Wasser und wasserhaltigem Aether leicht löslich, durch absoluten Alkohol aus letzterer Lösung leicht ausfällbar. Wurde ihre wässrige Lösung mit

Fehling'scher Flüssigkeit gekocht, so reducirte sie diese sehr stark, aber sie unterscheidet sich von Leberjecorin insofern, als sie anscheinend nicht soviel Seife bildet wie dieses; die gekochte Lösung erstarrt beim Erkalten nicht zu einem Leim. Gegen α-Naphtol und conc. Schwefelsäure, sowie gegen ammoniakalische Silberlösung verhielt sie sich ganz wie Leberjecorin. Zwei Bestimmungen des Schwefels und Phosphors ergaben:

1) 0·2520 grm Substanz lieferten: 0·0315 grm $BaSO_4$ = 1·86% S
und 0·0100 grm P_2O_5 = 1·88% P.

2) 0·2680 grm Substanz lieferten: 0·0321 grm $BaSO_4$ = 1·66% S
und 0·0115 grm P_2O_5 = 1·87% P.

V. Versuche mit Pferdemuskel.

Fein gehacktes, möglichst fettfreies Pferdefleisch wurde mit absolutem Alkohol erschöpft und die erhaltenen Auszüge wurden in der beschriebenen Art und Weise weiter verarbeitet. Auch hier wurde schliesslich eine kleine Menge einer Substanz erhalten, welche ihrem ganzen Verhalten nach als Jecorin bezeichnet werden muss. Dieselbe ist sehr hygroskopisch, löst sich leicht und klar in Wasser und wasserhaltigem Aether, und wird aus letzterer Lösung durch absoluten Alkohol gefällt. Sie reducirt beim Kochen Fehling'sche Lösung ziemlich stark, die Flüssigkeit erstarrt beim Erkalten vollständig zu einem Seifenleim. Gegen Salzsäure, ammoniakalische Silberlösung, α-Naphtol und conc. Schwefelsäure verhält sie sich ebenso wie Leberjecorin. Der Muskel scheint übrigens nur sehr wenig dieser Substanz zu enthalten, denn die Ausbeute an derselben war so gering, dass ich keine quantitativen Bestimmungen von Schwefel und Phosphor ausführen konnte.

VI. Versuche mit Menschenhirn.

Zu diesen Versuchen benutzte ich nicht frisches menschliches Hirn, sondern ein Rohcerebrin, welches durch Auskochen von Hirnmasse mit absolutem Alkohol und Erkaltenlassen gewonnen worden war. Von diesem Material wurden ca. 200 grm mit Aether kräftig durchgeschüttelt und der aetherische Auszug mit Alkohol ausgefällt. Der erhaltene Niederschlag besass eine starke Neigung, sich am Boden des Gefässes als Oel anzusammeln, welches erst nach 2—3 Tage langem Stehen in der Kälte erstarrte; um ihn flockig zu erhalten, war es nöthig, die aetherische Lösung desselben tropfenweise und unter gutem Umrühren in absoluten Alkohol einfliessen zu lassen.

Die so erhaltene Substanz ist in Wasser leicht aber nicht ganz klar wie anderes Jecorin löslich; in wasserhaltigem Aether löst sie sich ganz

klar und leicht, in absolutem Alkohol nur sehr schwer auf. Sie enthält Phosphor und Schwefel, reducirt auch beim Kochen Fehling'sche Lösung, aber nicht so stark wie Leberjecorin, etwa so wie Milzjecorin.

Ueberblicken wir die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche, so ergiebt sich als allgemeines Resultat, dass in allen darauf hin untersuchten Organen und Geweben eine Substanz von den Eigenschaften des Jecorins aufgefunden wurde, eine Thatsache, welche in mehrfacher Hinsicht unser Interesse in Anspruch zu nehmen geeignet ist. Zunächst geht aus derselben hervor, dass das Jecorin zu denjenigen Stoffen gehört, welche im Thierkörper eine weite Verbreitung besitzen, und es dürfte sich wohl der Mühe verlohnen, auch im Pflanzenleibe danach zu fahnden. Es gleicht in dieser Hinsicht dem Lecithin, welches ja auch besonders von Hoppe-Seyler und seinen Schülern in fast allen Organen u. s. w. des Thierkörpers nachgewiesen worden ist, und ich neige deshalb sehr zu der Ansicht, dass das Jecorin ein ständiger Begleiter des Lecithins ist. Die Menge in welcher es in den verschiedenen Organen angetroffen wurde, war offenbar sehr verschieden gross; die Leber lieferte mir stets die grösste Ausbeute daran, und dann die Milz. Aber genau lassen sich diese Verhältnisse vorläufig noch nicht angegeben, weil noch keine Methode gefunden worden ist, welche eine quantitative Bestimmung des Jecorins gestattete. Und hier liegt der zweite Punkt, der besondere Beachtung verdient, und den ich deshalb noch etwas eingehender beleuchten will. Bis es gelungen sein wird, ein Verfahren zu finden, um das Jecorin als solches oder in Verbindung mit einem anderen Körper vollständig und frei von fremden Substanzen aus seinen Lösungen, bez. den Alkoholaetherextracten der Organe auszufällen, könnte man daran denken, die Menge desselben in ähnlicher Weise aus dem Schwefelgehalte dieser Extracte zu berechnen, wie man gegenwärtig das Lecithin aus dem Phosphorgehalte derselben bewerthet. Damit aber dieses Verfahren eine sichere Grundlage habe, würde es zuvor nöthig sein nachzuweisen, dass ausser dem Jecorin kein anderer schwefelhaltiger Körper in die genannten Extracte übergeht. Vielleicht wird sich dieser Nachweis indirect erbringen lassen, denn direct ist dies zur Zeit nicht möglich, da eben das Jecorin durch Alkohol aus der Aetherlösung nicht völlig gefällt wird; es bleibt vielmehr anscheinend ein um so grösserer Antheil desselben gelöst, je unreiner die aetherische Lösung ist, je mehr sie besonders von Lecithin enthält. Von der Richtigkeit dieser Behauptung giebt schon der Umstand Zeugniss, dass man das Jecorin den Organen durch Alkohol entziehen kann, trotzdem es, rein abgeschieden, in diesem kaum löslich ist, und ferner deutet die Thatsache ebenfalls in dieser

Richtung hin, dass das getrocknete, in Aether unlösliche Jecorin in diesem nicht bloss durch Zusatz von Wasser, sondern auch von der eingedickten, lecithinreichen Mutterlauge zur Lösung gebracht werden kann. Wenn man ferner die zum Syrup eingedickten Mutterlaugen, welche grosse Mengen Lecithin enthalten, durch Zusatz etwa des gleichen Volums Aether flüssig macht und dann absoluten Alkohol hinzufügt, so erhält man nochmals einen Niederschlag von den Eigenschaften des Jecorins; derselbe ist aber nur gering und so dunkel gefärbt, dass sich diese abermalige Bearbeitung der Mutterlaugen nicht verlohnt. Wie nöthig aber der geforderte Nachweis, dass ausser dem Jecorin kein anderer schwefelhaltiger Körper in das Alkoholaetherextract übergehe, in Wirklichkeit ist, das zeigt am besten die erwähnte, bisher gebräuchliche Methode der Lecithinbestimmung aus dem Phosphorgehalte dieser Extracte. Auch diese gründet sich naturgemäss auf die Voraussetzung, dass ausser dem Lecithin kein anderer phosphorhaltiger Körper in den Alkoholaetherextracten vorhanden sei; dass diese Annahme aber wenigstens bei der Leber, der Milz, dem Muskel, dem Hirn und dem Blute nicht richtig ist, das geht aus meinen oben mitgetheilten Beobachtungen mit Sicherheit hervor. Alle bisher in den genannten Organen mittelst der bezeichneten Methode ausgeführten Lecithinbestimmungen sind demnach unrichtig, haben zu hohe Resultate ergeben, denn das Jecorin enthält auch Phosphor, und zwar in nicht unbeträchtlicher Menge. Wenn man aber den Schwefel- und Phosphorgehalt des Jecorins genau kennen und den oben geforderten Nachweis erbracht haben wird, dann wird man auch durch die Bestimmung dieser beiden Elemente die vorhandenen Mengen Lecithin und Jecorin ermitteln können.

Ganz ähnlich wie mit dem Lecithin verhält es sich auch mit dem Zucker. Die Menge desselben wird in der Regel aus dem Reductionsvermögen, welche wässrige oder alkoholische Organextracte alkalischer Kupferlösung gegenüber entwickeln, berechnet, häufig auch wohl aus dem optischen Drehungsvermögen der Lösungen. Auch diese beiden Methoden stehen und fallen mit der Voraussetzung, dass ausser dem Zucker keine anderen reducirenden oder optisch-activen Substanzen vorhanden sind; solche störende Beimengungen kommen aber vor (ich erinnere nur an Harnsäure, Kreatinin, Glykuronsäure) und das Jecorin gehört zu denselben. Ob dasselbe optisch-activ ist, habe ich nicht untersucht, da ich die Praeparate nicht ganz farblos erhalten konnte; vollkommen sicher ist aber sein starkes Reductionsvermögen, welches sich nicht nur auf alkalische Kupfer-, sondern auch auf alkalische Cyanquecksilberlösung erstreckt. Da nun das Jecorin in Wasser löslich ist, so muss auch der wässrige Auszug eines Organs, welches nur Jecorin und keinen Zucker enthält, Fehling'sche Lösung beim Kochen ebenso reduciren, als wenn ursprünglich nur Zucker vorhanden

gewesen wäre. Dieser Umstand verdient namentlich bei der Untersuchung der Leber, als des jecorinreichsten Organs, volle Beachtung, denn es könnte wohl möglich sein, dass in derselben mehr Jecorin als Zucker vorhanden ist, oder dass letzterer gar ganz fehlt. Jedenfalls sind alle bisherigen Zuckerbestimmungen in der Leber unrichtig, sie sind zu hoch ausgefallen, weil man die Anwesenheit des Jecorins übersehen hatte. Auch die Zuckerbestimmungen in anderen Organen sind aus demselben Grund einer Revision bedürftig.

Schliesslich möchte ich noch einen Punkt berühren. Ich habe bereits oben darauf hingewiesen, dass die Jecorinpräparate verschiedenen Ursprungs nicht genau das nämliche Verhalten zeigen; das Leberjecorin, welches man vielleicht als typisch betrachten darf, reducirt alkalische Kupferlösung stark und giebt dabei soviel Seife, dass die Flüssigkeit beim Erkalten völlig zu einem Seifenleim erstarrt; das Milzjecorin reducirt dagegen nicht so stark, giebt aber einen Seifenleim, und das Pferdeblutjecorin giebt nicht so viel Seife als jenes. Zahlenmässige Beweise für diese Verschiedenheiten beizubringen, bin ich allerdings nicht in der Lage, da die Substanzmengen, über welche ich verfügte, für die nöthigen Versuchsreihen unzureichend waren, indessen glaube ich kaum, durch den Anschein getäuscht worden zu sein. Sollten spätere Beobachtungen die meinigen bestätigen, so würde sich daraus ergeben, dass das Leberjecorin der Prototyp einer ganzen Klasse von Verbindungen ist, was durchaus nicht Wunder nehmen dürfte. Vom Lecithin kennen wir drei Arten, welche sich durch die in ihnen enthaltenen Fettsäureradicale unterscheiden, und vom Nucleïn kennen wir ebenfalls mehrere Arten, welche theils schwefelhaltig sind, theils nicht — theils Eiweissstoffe als Spaltungsproducte geben, theils nicht — theils Xanthinkörper bei der Zersetzung entstehen lassen, theils nicht. In ähnlicher Weise würden wir dann bei den Jecorinen zu unterscheiden haben: solche, welche sowohl stark reducirend auf Fehling'sche Lösung wirken, als auch viel Seife bilden, und andere, welche nur die eine oder die andere dieser beiden Eigenschaften in besonders hohem Grade zeigen.

Das Kleinhirn des Frosches.

Von

Rudolf Wlassak.

(Aus dem physiologischen Institut zu Zürich.)

(Hierzu Taf. XII u. XIII.)

Allgemeines.

Das Kleinhirn, oder wie es die vergleichende Anatomie nennt, das Hinterhirn, zeigt in der Reihe der Wirbelthiere die mannigfaltigsten Formentwickelungen. Bei den Fischen findet es sich hoch entwickelt, während es bei den Amphibien wieder auf einfachere Formen reducirt ist. In seiner einfachsten Form stellt es eine kleine Leiste dar, die dem cerebralen Rande der Rautengrube aufgesetzt ist. Von dieser Form leiten sich die übrigen durch Wachsthum und Faltung über die Rautengrube hin oder auch wie bei einzelnen Selachiern und Teleostiern durch Hineinwachsen in den Ventrikel des Mittelhirns ab.

Es gehört zu dem chordalen Hirn, d. h. zu denjenigen Hirnabschnitten, für die die Embryologie eine segmentale Anlage nachgewiesen hat. Das Kleinhirn der Amphibien zeigt durchaus die erwähnte einfache Form. In der Mitte ist es von der Communication der Rautengrube mit dem Ventrikel des Mittelhirns (Lobus opticus) durchbohrt.

Bei Rana esculenta, auf die sich alle nachfolgenden Angaben beziehen, erreicht es eine Höhe, die dem des Daches des Lobus opticus gleich ist. Mit der Axe des Nervensystems, die wir uns durch den Centralcanal gelegt denken können, bildet es einen Winkel, so dass es etwas über die Rautengrube herüber geneigt ist. Die der Rautengrube zugewendete Seite zeigt eine convexe Krümmung, die jedoch nur in dem medianen Theile stärker ausgebildet ist. Die seitlichen Theile sind mehr gerade aufgerichtet. Die

dem Lobus opticus zugekehrte Seite ist in dem medianen Theile eine annähernd ebene Fläche, lateral ist auch hier eine leichte Ausbuchtung zu bemerken. Die Durchbrechung durch den Ventrikel geschieht in der Weise, dass sich die Rautengrube unterhalb des Kleinhirns trichterförmig verschmälert.

Die Region, welche unmittelbar über dem Ventrikel gelegen ist, nenne ich den Stiel des Kleinhirns. Der Spalt zwischen dem Kleinhirn und dem Lobus opticus enthält in der Mitte, senkrecht gegen das Kleinhirn und den Lobus opticus zu, einen spitzwinkeligen Divertikel (siehe Fig. 7). Dies hat zur Folge, dass der Stiel des Kleinhirns nach vorne und hinten eine Einschnürung zeigt. Die unterhalb des Kleinhirns gelegenen Theile nenne ich Regio subcerebellaris.

Zum Zweck der mikroskopischen Untersuchung wurde das Central nervensystem des mit Chloroform getödteten Frosches möglichst rasch herauspraeparirt, und sofort in die auf 40° erwärmte Erhärtungsflüssigkeit gebracht. Als solche diente mir eine concentrirte wässrige Lösung von Sublimat, oder eine nach Art der Erlyk'schen Flüssigkeit bereitete concentrirte Lösung von Kalium bichromatum, der auf je 100 ccm 1 grm schwefelsaures Kupfer zugesetzt war. In dem Sublimat verblieben die Stücke bei Brütofentemperatur 2 bis 3 Stunden, in der anderen Lösung 8 bis 10 Tage, wobei die Flüssigkeit täglich erneut wurde. Sodann wurden sie mit Wasser ausgewaschen und durch successives Einlegen in schwachen und starken Alkohol (die mit Kalium bichromat. bahandelten Stücke unter Lichtabschluss) entwässert und auf die gebräuchliche Weise in Paraffin eingebettet. Will man die mit chromsaurem Kali behandelten, in Paraffin eingebetteten Stücke nach Weigert's Methode färben, so thut man gut, die Durchtränkung mit Nelkenöl und Terpentinöl beim Einbetten zu vermeiden, und statt dessen direct aus dem Alkohol in Xylol, Xylol und Paraffin, und reines Paraffin zu übertragen. Die Markscheidenreaction gelingt dann besser. Von den mit Kal. bichromat. behandelten Stücken bettete ich die meisten in Celloidin ein, die mit Sublimat behandelten ausnahmslos in Paraffin.

Von allen Praeparaten wurden lückenlose Serien mit dem Mikrotom angefertigt. Die Paraffinschnitte besassen eine Dicke von 0·01 mm, einzelne Serien noch weniger, die Celloidinschnitte von 0·04 bis 0·06 mm. Die Sublimatpraeparate wurden nach der Methode von Gaule der vierfachen Färbung mit Haematoxylin, Nigrosin, Eosin und Saphranin unterworfen. Sie dienten zum Studium der zelligen Structur. Die anderen Praeparate wurden nach der Methode von Weigert mit einer halbconcentrirten Lösung von essigsaurem Kupfer, und der von diesem Forscher angegebenen Haematoxylinlösung und Entfärbungsflüssigkeit behandelt. Die Celloidinschnitte wurden nach einer ebenfalls von Weigert angegebenen Methode zwischen zwei Celloidin-

platten[1] fixirt. Die Paraffinschnitte wurden mit Alkohol angeklebt. Die mit Weigert'schem Haematoxylin behandelten, in Celloidin geschnittenen Praeparate dienten zur Klarlegung der Faserbahnen. Die dünnen Paraffinschnitte sind zu diesem Zweck nicht sehr zu empfehlen; so interessante Einzelheiten sie sonst auch enthalten, so sind zur Uebersicht über die Faserbahnen etwas dickere Schnitte doch günstiger. Jede dieser Methoden wurde auf Quer- Längs- und Flachschnitte angewendet, da man nur durch Vergleichung der Bilder aus diesen sämmtlichen drei Ebenen ein richtiges räumliches Bild des Verlaufs der Faserbahnen gewinnen kann.[2]

Das Nervensystem des Frosches hat schon mehrfach eine mikroskopische Bearbeitung gefunden. L. Stieda[3] giebt in seinen „Studien über das centrale Nervensystem der Wirbelthiere" eine Uebersicht über die ältere Litteratur, aus der ich das das Kleinhirn Betreffende hier wiedergebe.

Hannover,[4] der erste, der das Centralnervensystem des Frosches mikroskopisch untersucht hat, giebt für das Kleinhirn an, dass es kleine Nervenzellen und grosse mit deutlichen Fortsätzen enthalte. Blattmann macht bereits die Angabe, dass es weisse und graue Substanz enthalte, und dass die eintretenden Nervenfasern aus den Hintersträngen des Rückenmarkes und aus einer Schlinge, die um die Medulla oblongata herumgehe, herstammen. Reissner ist der erste, der neben Querschnitten noch Längsschnitte berücksichtigt hat. Er giebt an, dass die vordere Schicht des Cerebellums weiss, die hintere grau ist. Stieda bemerkt hierzu, dass das von Reissner aufgestellte Unterscheidungsmerkmal von weisser und grauer Substanz der Zellenarmuth und Zellenreichthum unstatthaft sei, und dass die Substanz nur da weiss erscheine, wo markhaltige Fasern reichlich vorhanden sind. „Da nun, wie leicht erkennbar ist," fährt er fort, „die vordere Schicht der grauen Rinde des Cerebellum des Menschen, die hintere der

---

[1] Weigert, *Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie.* Bd. II.

[2] Es gehört zu der Vervollständigung der Schilderung der Methodik, dass ich angebe, dass zur besseren räumlichen Veranschaulichung der Faserbahnen ein Modell des Froschkleinhirns angefertigt wurde. Um dieses möglichst genau zu bekommen, wurde von einer Serie von Längsschnitten, die eine Dicke von 0·04 mm besassen, jeder zehnte Schnitt mit Hülfe des Abbé'schen Zeichenapparates, in seinen äusseren Contouren auf dünnen Carton gezeichnet. Diese Zeichnungen wurden ausgeschnitten und in der entsprechenden Entfernung, die sich leicht bestimmen liess, in den betreffenden Ebenen aufgestellt, und darnach das Modell angefertigt. Dieses wurde wieder in die Ebenen meiner Schnitte auseinandergeschnitten, und auf die Schnittflächen konnten dann Zeichnungen oder Schemata aufgeklebt werden.

[3] *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie.* Bd. XX. S. 311.

[4] Die folgenden Autoren finden sich sämmtlich bei Stieda citirt.

nichtfarbenen und weissen Substanz entspricht, so scheint mir hier für den Frosch die Bezeichnung weiss für die vordere Schicht ganz unstatthaft."

Eine eingehende Schilderung giebt endlich Stieda[1] selbst. Er hat ebenfalls mit Längsschnitten gearbeitet. Die Schichten beschreibt er in nachfolgender Weise: „Die hintere Schicht trägt an ihrer dem vierten Ventrikel zugekehrten Fläche eine Epithellage, welche in dem unteren Theil des Cerebellum cylindrische und kegelförmige, in dem oberen Theil platte Zellen zeigt. Die hintere Schicht besteht aus einem Geflecht durcheinander freiziehender Nervenfasern, zwischen welchen Kerne von 0·006 bis 0·008 mm Durchmesser in grosser Menge zerstreut liegen. Im unteren Theil des Cerebellum richten die Nervenfasern sich und bilden einige Querzüge. Die vordere Schicht wird durch graue Substanz gebildet, sie stellt die eigentliche Rinde dar; in der granulirten Grundsubstanz liegen dicht an der Grenze zwischen beiden Schichten eine Anzahl Nervenzellen in mehrfacher Lage unregelmässig nebeneinander. Die Zellen sind 0·040 mm lang und 0·015 mm breit, rundlich, scheidelförmig oder birnförmig, zeigen meist zwei Fortsätze, einen centralen, welcher zwischen den Nervenfasern der hinteren Schicht sich verliert, und einen peripherischen, welcher in die Grundsubstanz hineinzieht." Ferner wird die Streifung der vorderen Schicht geschildert, die durch sehr feine Fasern, die von der Pia her in die Tiefe eindringen, herrührt. An der Stelle, wo sie der Pia aufsitzen, sind sie verbreitert, in der Grundsubstanz endigen sie mit spitzen Fortsätzen. Die untere Schicht setzt sich nach dieser Schilderung unmittelbar in die Medulla oblongata hinein fort, während die andere allmählich nach unten abnimmt. Aus der Medulla ziehen Nervenfasern in die hintere Schicht hinein. Stieda beschreibt ferner eine Valvula cerebelli, eine äusserst dünne Lamelle, gleichsam nur die Verbindung zwischen der hinteren Schicht des Cerebellum und der Decke des Lobus opticus, sie enthält wenige markhaltige Nervenfasern und die Ursprungsbündel des Nervus trochlearis." Es ist mir nicht ganz klar geworden, was Stieda hiermit meint, ich vermuthe, dass es jener Theil des Cerebellums ist, den ich den Stiel desselben genannt habe.

Ich will hier die Angaben der Autoren über die Nervenursprünge, die beim Kleinhirn in Betracht kommen, nach der Zusammenstellung Stieda's[2] anschliessen. Es kommen hier in Rechnung der Trochlearis, der Trigeminus und der Acusticus. Ueber den Trochlearis findet sich die erste Angabe bei Volkmann, der ihn vom oberen und hinteren Rand des Lobus opticus entspringen lässt. Stieda sieht dies für falsch an. Wir werden

[1] A. a. O. S. 298.
[2] A. a. O. S. 311.

später sehen, mit welchem Recht. Die späteren Autoren schliessen sich Volkmann an. Stieda giebt, wie schon oben erwähnt, die Valvula cerebelli als Ursprungsstätte des Trochlearis an. Vom Trigeminus giebt Carus an, dass er an der Seitenwand der vierten Hirnhöhle entspringe. Stieda citirt keine weiteren Litteraturangaben, den Trigeminus betreffend. Er selbst beschreibt seinen Ursprung an der Seite der Pars commissuralis, aber näher der Basis als der dahinterliegende Acusticus. Er lässt ihn aus zwei Portionen entspringen, deren eine von dem in der Medulla oblongata gelegenen Trigeminus kam und deren andere aus einem longitudinal in der Medulla oblongata verlaufenden Bündel kommt.

Der Acusticus wird zuerst von Carus beschrieben, doch hat er eine ganz unrichtige Vorstellung von dessen Verhältniss zum Trigeminus. Volkmann giebt dann an, dass der mit dem Acusticus hervortretende Nervenstamm zum Ganglion Gasseri gehe und als Facialis zu deuten sei. Die anderen Autoren schliessen sich dem an. Auch Stieda schliesst sich dem an und beschreibt ausserdem noch das Auseinanderfahren der Bündel nach ihrem Eintritt in die Medulla oblongata. Ferner einen Acusticuskern und ein kleines Ganglion desselben nach seinem Austritt aus der Medulla oblongata.

Eine erneute Untersuchung dieses Objectes wird auf die Darlegung der Faserbahnen ausgehen müssen. Es ist denkbar, dass uns ein so relativ einfaches Object, wie es das Centralnervensystem des Frosches ist, von dem wir eine Klarlegung eher erhoffen können, den Schlüssel auch für die Architektur des Nervensystems der höheren Thiere liefert.

Ehe ich nun an die Darstellung meiner Resultate gehe, will ich in Kurzem erörtern, welche Faserbahnen man im Kleinhirn des Menschen gefunden, da wir hieraus werden erfahren können, welche Bahnen wir im Allgemeinen beim Frosch erwarten dürfen. Bezüglich der Faserbahnen des menschlichen Kleinhirns halte ich mich an die Darstellung von Flechsig,[1] in dessen „Plan des menschlichen Gehirns."

Nach diesem Schema können wir drei hauptsächliche Gruppen von Kleinhirnfasern unterscheiden. 1) vom Rückenmark: die „directen Kleinhirnseitenstrangbahnen," die in der Rinde des Mittelstückes endigen, dann indirecte Kleinhirnseitenstrangbahnen; Fasern, welche zwischen der Formatio reticularis des verlängerten Markes und dem Kleinhirn verlaufen. Sie endigen wahrscheinlich in der Rinde des Mittelstückes, zum Theil aber auch im Nucleus dentatus. Fasern von den Hintersträngen durch Vermittelung der grossen Olive. Auch ihre Endigung ist wahrscheinlich die

[1] Leipzig 1883.

Rinde des Mittelstückes und der Nucleus dentatus. 2) Fasern aus dem System der Brückenkerne und zwar von der vorderen und hinteren Brückenbahn. Diese Fasern gehen zu der Rinde des Kleinhirns. 3) Fasern, die gegen die Gegend des Vierhügels hingehen und zwar eine Bahn in den Bindearm verlaufend zu dem rothen Kerne der Haube, eine zweite in dem Frenulum zu dem hinteren Vierhügelpaar. Diese Fasern gehen sämmtlich zu dem Nucleus dentatus. Die Bahn des Acusticus zu construiren, hält Flechsig noch nicht für möglich, die muthmaasslichen Fasern zum Kleinhirn würden nach seiner Vermuthung aber mit den Fasern der Hinterstränge verlaufen.

Bevor ich zu der Beschreibung der Bahnen übergehe, muss ich noch eine kurze Schilderung der Nachbargegend des Kleinhirns vorausschicken, da die unvermittelte Darstellung der einstrahlenden Leitungsbahnen nicht verstanden werden kann. Vom Lobus opticus kommen in Betracht das Dach und die von Stieda sogenannte Pars peduncularis, die unter diesem liegt. Das Dach enthält gegen das Kleinhirn zu seitlich schief herunterziehende Fasern, deren äussere die Ursprungsbündel des Trochlearis sind.

Im Allgemeinen haben wir das Dach als die Endigung des Opticus anzusehen. Die Pars peduncularis enthält ganz unten an der Basis die zahlreichen longitudinal verlaufenden Faserbündel, die die directe Fortsetzung der Vorderstränge des Rückenmarkes darstellen, ferner Bogenfasern und von der Basis eine grosse Commissur. An dem Uebergang in die Regio subcerebellaris findet sich eine merkwürdige Bildung, die ich Formatio follicularis nennen will. Sie wird dargestellt durch einen von kleinen Zellen begrenzten ovalen Körper, der nach der äusseren Seite des Nervensystems hin mit der Grundsubstanz der Pars peduncularis in Verbindung steht. Hier treten zahlreiche markhaltige Nervenfasern in den Körper hinein. In seinem Inneren enthält er nur wenige Kerne. Die Begrenzung ist aber nicht derart, dass nur einfach die Zellen eine ovale Linie bilden, sondern es ist ein ziemlich weiter Spalt zwischen diesem Körper und der übrigen Substanz der Pars peduncularis vorhanden, der von sehr feinen Fäserchen übersponnen wird. Doch sind diese nicht all zu zahlreich. Die begrenzenden Zellen sind eine Art von Ependym. Stieda hat offenbar dieses Gebilde vor sich gehabt, da er eine Zellgruppe unterhalb der Valvula cerebelli beschrieb, die eine Anzahl spindelförmiger und runder Zellen in einer gebogenen Linie enthält. Er nannte es Nucleus mogens, da ich jedoch eine Bezeichnung für die ganze Gegend brauchte, zog ich den Ausdruck Formatio follicularis vor.

Ich habe die Vermuthung, dass dieser Körper die erste Anlage eines hinteren Vierhügelpaares darstellt. Bei den Reptilien wächst dieses ganz an der entsprechenden Stelle aus dem Lobus opticus hervor. Die Regio

subcerebellaris unterscheidet sich im Uebrigen nicht von der pars peduncularis. Die specielle Beschreibung folgt unten.

Die Medulla oblongata enthält ausser den Fortsetzungen der longitudinalen Fasern der Pars peduncularis die Fortsetzung der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarkes und die Einstrahlung des Trigeminus und Acusticus. Der erstere geht eigentlich schon in die Regio subcerebellaris, der letztere entspringt, ganz wie Stieda es angiebt, tiefer und höher an dem äussersten, dem Kleinhirn zugekehrten Winkel der Medulla oblongata.

Die Faserbahnen.

Um das Verständniss der Faserbahnen zu erleichtern, gebe ich zuerst eine Darstellung derselben im Anschlusse an das Schema, das ich entworfen habe. Die Beschreibung des Verlaufes der einzelnen Bahnen durch die verschiedenen Schnittebenen folgt dann nach.

Das Schema ist construirt durch die Projection sämmtlicher in den verschiedenen Querschnittsebenen verlaufenden Faserbahnen auf eine Querschnittsebene, und ebenso bei den anderen beiden Schnittebenen.

Ich theile die Bahnen ein, a) in solche, die vom Rückenmark bez. von der Medulla oblongata kommen, und b) solche, die aus der Regio subcerebellaris und der Pars peduncularis des Lobus opticus herkommen.

a) Vom Rückenmark bez. von der Medulla oblongata haben wir zwei grosse Bahnen.

1. Die Kleinhirnhinterstrangbahnen; sie endigen ungekreuzt im Kleinhirn vorwiegend in den oberen Partien, sie enthalten die muthmaasslichen Acusticusfasern. Im Schema zinnoberroth, bezeichnet *K.H.*

2. Die Kleinhirnseitenstrangbahnen; sie verlaufen theilweise gekreuzt, theilweise ungekreuzt. Der ungekreuzte Antheil endigt in den unteren Partien, der gekreuzte mit sämmtlichen anderen gekreuzten Bahnen in den mittleren Theilen. Im Schema cobaltroth bez. *K. S.*

b) Aus der Regio subcerebellaris und Pars commissuralis lobi optici kommen:

1. Kleinhirndachfasern. Sie stammen vom Dache des Lobus opticus her und verlaufen zum allergrössten Theile gekreuzt. Der gekreuzte Antheil endigt in den mittleren Partien, der ungekreuzte in den allertiefsten. Im Schema orange, bezeichnet *K. D.*

2. Die gekreuzte Kleinhirnbogenfaserbahn. Sie stammt von den äusseren Bogenfasern der Regio subcerebellaris und verläuft vollkommen

gekreuzt. Endigung in den mittleren Partien. Im Schema hellgrün, bezeichnet *gk. K. B.*

3. Die geraden Kleinhirnbogenfasern. Sie entspringen von den inneren Bogenfasern, endigen vollkommen ungekreuzt und schliessen sich den Hinterstrangbahnen an. Im Schema dunkelgrün bezeichnet *gr. K. B.*

4. Die Kleinhirnstielbahn, entspringt aus der Pars peduncularis des Lobus opticus, endigt gekreuzt in derselben Weise, wie die übrigen gekreuzten Bahnen. Im Schema braun, bezeichnet *K. St.*

5. Die Kleinhirncommissurenbahn entspringt aus der Commissur an der Basis der Regio subcerebellaris und verläuft im Kleinhirn ungekreuzt mit den Hintersträngen nach oben. Im Schema gelb, bezeichnet *K. C.*

Der Verlauf der gekreuzten Bahnen ist getrennt für jede einzelne nicht verfolgbar. Doch endigen sie, wie schon bemerkt, grösstentheils in den mittleren Partien. Im Schema sind, um dies auszudrücken, die Farben der gekreuzten Bahnen willkürlich durcheinandergestellt.

Ich gehe nun zu der Beschreibung der Schnitte über, in denen ich die Bahnen in der Reihenfolge, in der sie bei Beschreibung des Schemas aufgezählt wurden, verfolge.

Die Kleinhirnhinterstrangbahnen. Um einen vorläufigen Ueberblick über diese zu gewinnen, wendet man sich am besten an einen nicht zu tief geführten Flachschnitt. In einem solchen bildet das Kleinhirn die Basis eines gleichschenkeligen Dreiecks, dessen Schenkel von dem Flachschnitt der beiden seitlichen Erhebungen der Rautengrube (Limbus fossa rhomboidalis) dargestellt werden. An dem äusseren Rande dieser Wülste ziehen die starken Bündel der Seitenstränge. In der Ebene des Kleinhirns angekommen, erfahren sie eine leichte Richtungsänderung nach innen. So ziehen sie nahezu bis gegen den Rand des Kleinhirns, der dem Lobus opticus zugekehrt ist. Hier biegen sie in einen fast rechten Winkel um und strahlen gegen die Mitte des Kleinhirns aus. Der Verlauf ist hierbei etwas geschweift. In der Mitte der Organs sind sie nahezu vollkommen aufgelöst. Es tritt kein compactes Bündel aus diesen Strängen auf die andere Seite über.

Weitere Aufschlüsse über die Seitenstränge müssen uns Querschnitte geben. Aus dem Flachschnitt wissen wir, dass sie das oberste aus der Medulla oblongata in das Kleinhirn umbiegende Bündel sind. Unmittelbar da, wo das Kleinhirn sich aus der Medulla oblongata erhebt, treffen wir ein quergetroffenes ovales Bündel, das seinerseits wieder in zahlreiche kleinere Bündel zerfällt. Querschnitte die höher oben geführt sind, zeigen feine Ausstrahlung. Die Krümmung dieser Bahn, die wir am Flachschnitt con-

statiren konnten, macht es uns erklärlich, dass wir die Ausstrahlung nicht in einer Ebene bekommen. Wir bekommen Bilder, in denen wir das quergetroffene Bündel und die Ausstrahlung, nicht aber die Verbindung beider sehen. Die Ausstrahlung geschieht in der Weise, dass das Bündel in mehrere kleinere zerfällt, die den ausgespreitzten Fingern einer menschlichen Hand, die etwas nach oben gerichtet ist, gleichen. Auch am Querschnitt finden wir es bestätigt, dass die Hinterstrangbahnen ungekreuzt verlaufen. Auf Fig. 1 sieht man sie eben im Begriff sich aufzufasern (*K. H.*).

Welches ist nun ihr Schicksal in der Medulla oblongata und im Rückenmarke? Querschnitte, die unmittelbar hinter dem Kleinhirn geführt sind, zeigen zunächst, dass sie mit den Acusticusfasern in Beziehung treten, der an dem äussersten Rande der Rautengrube einstrahlt. Seine Fasern zerfallen in drei Abtheilungen: 1) ein Bündel, das sich in einem grossen Bogen nach unten wendet, und von dem Stieda angiebt, dass es nach dem Austritte aus der Medulla oblongata in das Ganglion Gasseri hinneige. 2) Fasern, die die Hinterstränge durchsetzen und zu dem Acusticuskern, der sich hier findet (Fig. 8 *Ac. K.*) hingeht. 3) Fasern, die in die Hinterstränge umbiegen. Ueber den näheren Verlauf der Acusticusfasern weiss ich nichts anzugeben. Vielleicht können Degenerationen uns hier näheres lehren.

Jenseits der Acusticuseinstrahlung haben wir dann weitere Verbindungen der Hinterstränge zu constatiren. Einmal durch Bogenfasern mit den Vordersträngen derselben Seite, dann durch eine Commissur mit den Vordersträngen der gekreuzten Seite. Bei der abnehmenden Mächtigkeit der Hinterstränge nach unten zu haben wir diese Verbindungen wohl so zu deuten, dass in ihnen Fasern von den Hintersträngen in die Vorderstränge gehen. Beide Verbindungen erstrecken sich tief in die Medulla oblongata hinab, die Commissur bis in das Rückenmark, wo sie jedoch eine andere Bedeutung hat. Die Bogenfasern sind besonders mächtig in der Gegend des Vagusaustrittes. Gegen den Schluss des Centralcanals zu werden die Hinterstränge immer compacter und von den Seitensträngen durch ein wachsendes Stück von faserfreier Substanz getrennt, bis sie im Rückenmarke selbst endlich als wohlabgegrenzte Hinterstränge erscheinen.

Die Kleinhirnseitenstrangbahn. Wir können, um diese zu verfolgen, genau denselben Weg gehen, wie bei den Hinterstrangbahnen. Als Ausgangspunkt wählen wir auch einen Flachschnitt, der jedoch tiefer geführt ist wie der bei den Hintersträngen besprochene. Er entspricht der Fig. 2. Die Rautengrube ist hier bereits schmäler geworden. An der Stelle, wo wir die Hinterstränge finden, sehen wir jetzt die Seitenstränge. (*K. H.*) Im Kleinhirn selbst bieten sie ein wesentlich anderes Bild wie die ersteren. Sie wenden sich nicht so stark gegen den Lobus opticus hin. Dagegen

wenden sie sich mehr in einem Bogen gegen die Rautengrube zu. In dem in Fig. 5 abgebildeten Schnitte ist dies nur mehr theilweise zu sehen. Die Ausstrahlung ist vielmehr gegen den Lobus opticus hin gewendet. Der Hauptunterschied ist jedoch der, dass ein ansehnlicher Theil als compactes Bündel auf die andere Seite geht.

Am Querschnitt werden wir dieses Bündel unterhalb der Hinterstrangbahnen suchen. Im Querschnitt unterscheidet es sich von diesen durch seine runde Gestalt und seine compactere Form. In der Ebene des Kleinhirns verliert es diese jedoch und beginnt sich langsam aufzufasern. Die Umbiegung in das Kleinhirn ist schwieriger sichtbar wie bei den Hinterstrangbahnen, da sie viel allmählicher erfolgt. In Fig. 4 sieht man bei *K. S.* den Beginn der Umbiegung. Doch auch hier kann man im Querschnitt sehen, dass ein Theil gekreuzt, der andere ungekreuzt verläuft. Der ungekreuzte Antheil endigt in den unteren Partien, der gekreuzte mit den anderen gekreuzten Bahnen in den mittleren Theilen. Getrennt sind, wie ich schon oben bemerkte, die gekreuzten Bahnen nicht zu verfolgen. Noch in der Regio subcerebellaris treten die Seitenstrangbahnen in Beziehung zu der Trigeminuswurzel. Auch hier geht ein Theil der Fasern in einem grossen Bogen nach unten, die von Stieda sogenannte Portio minor des Trigeminus. Ein weiterer Theil durchsetzt die Seitenstrangbahn und geht zu dem Trigeminuskern, ein dritter Theil endlich biegt in den Seitensträngen um. Stieda hat dieses Umbiegen auch gesehen, und die ganzen Seitenstrangbahnen als Trigeminuswurzel gedeutet. Die weiteren Verhältnisse dieses Bündels lehren, dass davon keine Rede sein kann. Auch hier kann ich über den weiteren Verlauf der Trigeminusfasern nichts berichten.

Die Seitenstrangbahnen sind medullarwärts von der Trigeminuswurzel deutlicher geworden. Von den Acusticusfasern wird es durchsetzt ohne dass diese in eine Verbindung mit ihm treten. Ebenso gehen die Bogenfasern, die von den Hinter- zu den Vordersträngen gehen, durch dasselbe hindurch. Vielleicht dass einzelne wenige auch in die Seitenstrangbahnen hinein umbiegen. Auch die Vaguswurzel durchsetzt sie.

Nach Schluss des Centralcanals liegt es am hintersten Rande der Seitenstränge, und ist durch seine dichtgedrängten, gegenüber der übrigen Masse der Seitenstränge wohl charakterisirt, wenngleich es von dieser durch keine ganz scharfe Grenze getrennt ist. Bei gelungener Weigert'scher Reaction fällt die tief schwarze Färbung seiner Markscheiden auf, welcher Eindruck wohl grösstentheils auf die Dicke des Markes zurückzuführen ist. Die Fasern sind von mittleren Durchmesser im Vergleich mit den sehr dicken der Vorderstränge. Doch gilt dies nur für die Mehrzahl der Fasern, es finden sich auch einzelne sehr dünne darunter. Verfolgen lassen sich die Seitenstrangbahnen bis in die Lumbalanschwellung hinab.

Die Kleinhirndachfaserbahn. Dass es eine grössere Faserbahn, die das Dach des Lobus opticus mit dem Kleinhirn in Verbindung setzt, giebt, macht schon ein flüchtiger Blick auf die Pars peduncularis wahrscheinlich. Die Betrachtung der Flachschnitte bestätigt diese Vermuthung. Sie zeigen Fasern, die von der äusseren Seite des Lobus opticus nach hinten und unten ziehen. Ganz an der Seite geführte Längsschnitte geben ein noch deutlicheres Bild. Auch hier ist das Herunterkommen vom Dach des Lobus opticus deutlich und ferner zu bemerken, wie sich ein Theil dieser Fasern ganz nahe dem Spalt zwischen Kleinhirn und Lobus opticus zu einem ansehnlichen Bündel formirt, das in die Formatio follicularis hineingeht. Ein zweites Bündel umkreist diese Formation und geht schief nach oben gegen die Basis des Kleinhirns zu. Betrachtet man mehr in der Mitte geführte Längsschnitte, so findet man diese Fasern als völlig geschlossenes Bündel wieder.

Flachschnitte klären dieses Verhalten weiter auf, sie bestätigen die theilweise Einstrahlung der vom Dach des Lobus opticus kommenden Fasern in die Formatio follicularis und zeigen weiter wie die anderen Fasern neben der Trochleariswurzel weiter in die Tiefe steigen, und wie sie hier erst gegen das Kleinhirn zu umbiegen. Fig. 2 giebt einen Theil dieses Verlaufes wieder. Man sieht die Fasern, die seitlich herabkommen und einestheils zur Trochleariswurzel wenden (*Tr. W.*), einen zweiten Theil in die Formatio follicularis gehen, und einen dritten Theil endlich nach aussen umbiegen und in die Tiefe gehen. Ganz am Boden der Rautengrube geführte Schnitte vermitteln uns dann den Zusammenhang mit ihrem Wiederauftreten medullarwärts von den Seitensträngen, wie es in Fig. 2 dargestellt ist. Auf den ersten Blick ist etwas auffallend, Bahnen, die vom Hirn her kommen an dieser Stelle zu treffen. Doch erklärt sich dies nicht nur durch den Verlauf der Dachfasernbahn selbst, sondern auch der Seitenstrangbahn. Die letztere ist so gekrümmt, dass die Dachfasern unter ihr hindurchgehen. Die letzteren erfahren dann noch einmal eine gegen den Lobus opticus zugewendete Krümmung, über die die Seitenstrangbahnen ebenfalls wieder hinweggehen. In dieser zweiten Krümmung erfolgt dann der Uebertritt auf die andere Seite.

Wir haben diese Bahn nur am Querschnitte aufzusuchen. Man wird sich diesbezüglich an zwei Kriterien halten. Erstens dass sie medullarwärts von den Seitensträngen in die Ebene des Kleinhirn hineingehen, und dass sie eine zweite Krümmung, die cerebralwärts gerichtet ist, im Stil des Kleinhirns erfahren. Wir werden uns ferner hier der nach hinten gerichteten Krümmung des Kleinhirns erinnern. Diese wird es uns erklärlich machen, dass wir dieses am Rande gegen die Rautengrube zu gelegene Bündel im Querschnitte in einem Schnitte finden, der nach oben zu die

Mitte des Kleinhirns trifft. Ein Blick auf Fig. 3 macht dies klar. Wir finden am Querschnitte die Dachfasern schon ziemlich hoch oben, da wo sie in die longitudinale Richtung einbiegen. In der Regio subcerebellaris gehen sie am Querschnitte nach oben und biegen hier in parallelen Büscheln in einem fast rechten Winkel um. Kurz nach der Umbiegungsstelle sind sie, wie die Krümmung erwarten lässt, abgeschnitten, dagegen zeigt sich über dem Ventrikel das Hinübertreten auf die andere Seite. Näher der Medulla oblongata zugekehrte Querschnitte bringen dann die Verbindung dieser beiden Stellen. Der Verlauf auf der gekreuzten Seite ist, wie schon erwähnt, für ein einzelnes Fasersystem nicht getrennt zu verfolgen. Einzelne Fasern der Dachfaserbahn, doch sicher nur sehr wenige, mögen auch in den untersten Partien derselben Seite endigen.

Die gekreuzte Kleinhirnbogenfaserbahn. Diese Bahn entspringt nahe der Umbiegungsstelle der Dachfaserbahn medianwärts von dieser. Hier entspringt nämlich in der Form eines Dreizacks ein Bündel, dessen Stiel in das Commissurensystem über dem Ventrikel hineingeht. Die Zinken des Dreizacks fahren ihrerseits wieder pinselförmig auseinander. Es ist deshalb schwer, den genauen Ursprung dieses Bündels anzugeben. Es sind aber nur zwei Möglichkeiten denkbar, entweder eine Beziehung zu der Formatio follicularis oder zu den inneren Bogenfasern. Der ganze Verlauf spricht für das letztere. In Fig. 4 ist es mit *gk. K. B.* bezeichnet. Der Dreizack ist auf diesem Schnitte nicht mehr zu sehen.

Die gerade Kleinhirnbogenfaserbahn. Sie entspringt nahe der geraden Bogenfaserbahn am Querschnitte tiefer unten wie diese. Man kann drei Ursprungsbündel dieser Bahn eine Strecke weit als innere Bogenfasern verfolgen, doch sind diese zu spärlich, um einem so mächtigen Faserzug als alleiniger Ursprung zu dienen. Man muss daher annehmen, dass einzelne Fasern umbiegen und longitudinal verlaufen. Das Verhältniss ist dabei so, dass die nach aussen gelegenen Fasern vorwiegend umbiegen, die nach innen gekehrten, von den Bogenfasern herkommenden letzteren werden gegen die Medulla oblongata zu zahlreicher. Diese Bahn verläuft ungekreuzt, sie geht senkrecht nach oben und schliesst sich den ausstrahlenden Hintersträngen an. In Fig. 4 ist es das den Kleinhirndachfasern innen anliegende Bündel und mit *gr. K. B.* bezeichnet.

Die Kleinhirnstielfaserbahn. Sie entstammt der eigenthümlichen Formation, die sich um den Ventrikel der Pars peduncularis des Lobus opticus findet. Es sind dies reihenförmig gestellte Zellkerne, die durch besonders ausgebildetes Fasernetz unterbrochen sind. Zahlreiche markhaltige Fasern durchziehen dieses System, und von hier entspringen auch die Stielfasern. Sie ziehen schief nach oben gegen den Stiel des Kleinhirns. Dabei müssen sie den schmalen Zwischenraum zwischen dem Ventrikel und der

nach innen gekehrten Seite der Formatio follicularis passiren. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, dass sie auf diesem Wege noch von der Formatia follicularis her Fasern erhalten, da in dieser die markhaltigen Fasern nach innen gerichtet sind. In Hinblick auf die Vermuthung, dass diese dem hinteren Vierhügelpaare entspricht, wäre dies von Wichtigkeit. Im Stiel des Kleinhirns sammeln sich die bis dahin getrennt verlaufenden kleinen Bündel zu einem grösseren. Flachschnitte dieser Gegend zeigen dieses Verhältniss sehr gut.

Fig. 4 *K. St. B.* giebt ein Bild hiervon. Das compacte Bündel bildet dann den am meisten cerebralwärts gelegenen Theil des Commissurensystems. Es ist zu bemerken, dass diese Bahn die einzige ist, die in der Mitte des Kleinhirns eintritt.

Die Kleinhirncommissurenbahn. Sie kommt aus dem tiefsten Theil der Regio subcerebellaris, von der dort befindlichen grossen Commissur. Wir sind dieser Commissur schon einmal bei Besprechung des Verhältnisses der Vorder- zu den Hintersträngen begegnet. Hier geht sie statt zu den Hintersträngen in das Kleinhirn hinein. Ihr Ursprung auf der gekreuzten Seite ist nicht weit zu verfolgen, sie biegen augenscheinlich sehr bald um. Ihr Verlauf in das Kleinhirn hinein ist ein sehr einfacher. Nachdem sie auf der gekreuzten Seite angekommen sind, verlaufen sie ein kurzes Stück horizontal und gehen dann zuinnerst von der faserhaltigen Substanz fast senkrecht nach oben, wo sie an der Umbiegungsstelle der Hinterstrangbahnen in das Kleinhirn hinein gehen. Sie gehören zu den die obersten Partien des Kleinhirns versorgenden Bahnen. In Fig. 4 sind sie (*k. l.*) nur in ihrem unteren Verlauf zu sehen. Der weitere Verlauf ist auf mehr medullarwärts geführten Schnitten sichtbar.

Da Stieda vom Trochlearis angiebt, dass dieser aus der Valvula cerebelli entspringt, so konnte man hier eine Berücksichtigung dieses Nervenursprungs vermissen; in der That hat der Trochlearis mit dem Kleinhirn selbst aber gar nichts zu thun, wie man aus der nachfolgenden kurzen Schilderung seines Verlaufs ersehen wird. Die auf Fig. 2 (*Tr. IV.*) abgebildeten Fasern, die dort kurz abgeschnitten erscheinen, wenden sich dann etwas nach oben in den Spalt zwischen Kleinhirn und Lobus opticus hinein, wo sie sich mit den Trochlearisfasern der anderen Seite kreuzen und auf der anderen Seite aus dem Spalt wieder heraustreten. In Fig. 3 sieht man die quergetroffenen Bündel in dem Spalt liegen.

Giebt es nun Analogien zwischen den hier gefundenen Faserbahnen und den vom menschlichen Kleinhirn her bekannten? Wir wollen zur Beantwortung dieser Frage die einzelnen Bahnen des Froschkleinhirns durchgehen.

Die Hinterstrangbahnen des Frosches können verglichen werden mit

den von den grossen Oliven zum Nucleus dentatus gehenden Fasern. Die Oliven beziehen ihrerseits wieder zahlreiche Fasern aus den Hintersträngen. Wir hätten hier den Unterschied einer zweifachen Einschaltung von Ganglienzellen beim Menschen in die einfache Bahn des Frosches. Es entzieht sich vorläufig unserer Kenntniss, inwieweit gewisse Ganglienzellenlager in der Medulla oblongata des Frosches nicht schon die Vorstufen der Oliven darstellen. Gerade in der Nähe der Hinterstränge finden sich Gruppen, von denen dies leicht denkbar wäre. Von dem Nucleus dentatus nimmt Flechsig wieder eine Verbindung mit der Kleinhirnrinde an. Auch hier wäre es denkbar, dass in der histologischen Endigung der Hinterstränge des Frosches schon Analogien dieses Verhältnisses gegeben wären. Für die Commissur, die die Hinterstränge des Frosches mit den Vordersträngen verbindet, haben wir beim Menschen eine Analogie in der sogenannten oberen Pyramidenkreuzung. Flechsig giebt an, dass in ihr Fasern aus den Kernen der zarten (Goll'schen) Stränge z. Th. zunächst ohne Einschaltung weiterer grauer Massen nach oben gehen, z. Th. in die grosse Olive und innere Nebenolive gehen. Wir hätten beim Frosch nur die ersteren, was insofern auch gut stimmt, dass jene Commissur zu dem innersten Theil der Hinterstränge geht, die den Goll'schen Strängen entsprechen. Die Kleinhirnseitenstrangbahnen sind beim Frosch und Menschen ganz analog. Inwiefern auch die gekreuzte Endigung des einen Theils, die wir beim Frosch constatiren konnten, ihre Analogie im menschlichen Kleinhirn, wo die directe Seitenstrangbahn zum Wurm und Mittelstück geht, kann man heute nicht sagen. Für Flechsig's indirecte Seitenstrangbahn (Fasern aus der Formatio reticularis) kann ich keine vollkommen analoge Bahn beim Frosch finden.

Die beiden Bogenfaserbahnen des Frosches finden ihre Analogie in den beiden in den Brückenarmen des Kleinhirns verlaufenden grossen Faserzügen Flechsig's. Die Dachfaserbahn des Froschkleinhirns ist beim Menschen durch die Bahn, die vom Nucleus dentatus zum rothen Kern der Haube geht, repräsentirt. Der rothe Kern hat seinerseits wieder eine Verbindung mit dem Thalamus opticus, womit die Beziehungen zu den Opticus-Endigungen gegeben sind. Bei der ungeheuren Complicirtheit dieser Region im menschlichen Centralnervensystem kann diese Analogie nur ganz hypothetisch gelten, umsomehr da die Beziehungen der Sehhügel zum Nervus opticus noch unaufgeklärt sind.

Die Kleinhirnstielfaserbahn des Froschhirns kann verglichen werden mit der Bahn, die im Frenulum des Menschen von dem hinteren Vierhügelpaar zum Kleinhirn geht. Man erinnere sich hier, dass eine Beziehung der Formatio follicularis des Froschhirn zu diesen Stielfasern nicht unwahrscheinlich, und dass diese Formation vielleicht dem hinteren

Vierhügelpaar entspricht. Auch die ganze Lage der beiden Bahnen spricht für diese Analogie. Es bleibt noch die Commissurenkleinhirnbahn des Frosches übrig; ich kann für sie keine vollkommen analoge Bahn beim Menschen finden. Dem ganzen Verlauf gemäss ist es mir am wahrscheinlichsten, dass sie einem Theil der in den Brückenschenkeln des Kleinhirns verlaufenden Bahnen zu vergleichen ist.

Die histologische Structur.

Allgemeines.

Es erhebt sich nun die Frage nach den Zwischengliedern der gefundenen Bahnen. Da wir zu der Sichtbarmachung dieser uns ganz anderer Methoden bedienen müssen wie zu der Darstellung der Faserbahnen, so müssen wir, um die Resultate der beiden Methoden combiniren zu können, die diesbezüglichen Praeparate ganz allgemein mit einander vergleichen.

Zur vorläufigen Orientirung theile ich gleich hier die Namen der Schichten, die uns das histologische Bild gibt, mit, wie sie in einem Längsschnitt aufeinanderfolgen (Fig. 7). Die der Rautengrube zugekehrte, unmittelbar unter dem Ependym liegende Schicht nenne ich die subependymiale Schicht; den darauf folgenden, an Zellkernen relativ armen Abschnitt den Markstrahl; die nächste Schicht die Körnerschicht, hierauf folgt die Curve der Purkinje'schen Zellen, und auf diese die moleculare Schicht. Mit diesem Längsschnitt wollen wir den Längsschnitt eines Faserpraeparats, wie es Fig. 7 zeigt, vergleichen (der Schnitt von Fig. 7 ist mehr in der Mitte geführt, wie der von Fig. 6, was aber hier nichts ausmacht).

Man bemerkt sofort, dass die schwarzgefärbten markhaltigen Fasern von Fig. 6 dem Markstrahl von Fig. 7 entspricht. Die Massen von kleinen grauen Ringen an der Basis des Kleinhirns (*C. F.*) erkennen wir als quergetroffene markhaltige Bündel in Fig. 6 ebenfalls wieder, es sind dies die im Stiel verlaufenden Commissurenfasern. In welche Schichten dringen nun die markhaltigen Fasern ein? Die Längsschnitte zeigen, dass für jeden Fall eine grosse Anzahl von Fasern in die Körnerschicht geht. Dass hier eine Beziehung existirt, kann man auch daraus ersehen, dass die Anzahl der Körner sowohl (siehe Fig. 7) wie die der markhaltigen von oben nach unten abnimmt. Doch kann man nicht die Ueberzeugung gewinnen, dass nicht auch andere Schichten mit den markhaltigen Fasern in Zusammenhang stehen. Schon der Längsschnitt zeigt zahlreiche markhaltige Fasern

in der molecularen Schicht, und gewisse Querschnittsbilder erregen noch mehr den Verdacht, dass die markhaltigen Fasern etwas mit ihr zu thun haben. Auch mit der subependymialen Schicht gehen markhaltige Fasern Verbindungen ein. Wir ersehen aus dieser Zusammenstellung, dass wir für keine Schichten es von vorneherein für ausgeschlossen halten dürfen, dass sie die Endigung oder den Beginn einer oder der anderen Bahn darstellt.

Die Vergleichung der beiden Praeparatenserien bei stärkeren Vergrösserungen lehrt ferner, dass alle jene Kerne, die in den Sublimatschnitten dunkelblau gefärbt sind, in den Faserungspraeparaten nahezu farblos bleiben, und dass die graue fädige Zwischensubstanz der Sublimatschnitte eine leicht gelbliche bis braune Färbung in den Faserpraeparaten zeigt. Die schwarzen Fäden der markhaltigen Nervenfasern liegen zumeist zwischen den Kernen und folgen dem Verlauf dieser. Es zeigen sich hierbei in der Färbung zahlreiche Uebergänge von den tief schwarz gefärbten Fasern bis zu den nur leicht gelblich gefärbten. In den Sublimatpraeparaten findet dies seinen Ausdruck in der verschiedenen Dicke der grauen Fäden, dann aber auch in ihrer Orientirung in einer Richtung.

Beschreibung der Schichten.

In den oben mitgetheilten Namen hat man gesehen, dass ich die Schichten des Froschkleinhirns in Analogie mit denen des Säugethierkleinhirns setze. Diese Analogie ist jedoch nur eine sehr bedingte. Man muss sich hier daran erinnern, dass das Kleinhirn des Frosches von der histologischen Structur des Säugethierkleinhirns vor allem durch das Vorhandensein eines Ependyms abweicht. Dies bedingt eine Asymmetrie, die dem Säugethierkleinhirn fehlt. In dem letzteren ist der Markstrahl in der Mitte gemeinsam, ihm schliessen sich zu beiden Seiten die Körnerschicht, die Purkinje'schen Zellen und die moleculare Schicht an. Beim Frosch haben wir nach der einen Seite nach dem Markstrahl die subependymiale Schicht. Es verliert diese Verschiedenheit ihren auffallenden Charakter, wenn man bedenkt, dass das Kleinhirn des Frosches nicht nur einem Lappen der Säugethierkleinhirnrinde, sondern auch dem ganzen Organ mit seinen grauen Kernen gleichwerthig zu setzen ist. Man wird dies bei Vergleichung des Endigungsmodus in den beiden nicht vergessen dürfen.

Die subependymiale Schicht. Das Ependym selbst ist nicht in der ganzen Höhe des Organs das gleiche, wie das auch Stieda angiebt. Die charakteristische cylindrische Form zeigt es vor allem in der mittleren Höhe. Es wird mehr cubisch nach oben zu und auch da, wo die Commissurensysteme den Stiel des Kleinhirns passiren. Die Kerne der Epen-

dymzellen sind von ovaler Gestalt und zeigen ein deutliches Kerngerüst. Das Protoplasma färbt sich bei den angewandten Methoden in bei verschiedenen Exemplaren verschiedenem Verhältniss mit Nigrosin und Eosin ziemlich stark. Die Zelle sendet da, wo sie deutlich cylindrisch, einen starken Fortsatz in das Netzwerk der subependymialen Schicht hinein. Trifft man einmal das Ependym flach, so findet man, dass dieser Fortsatz in einer Scheide steckt, die offenbar dem Netzwerk der unten liegenden Schicht angehört. Es entstehen dabei Bilder, die dem Querschnitt eines Bündels markhaltiger Nerven täuschend ähnlich sehen. In einzelnen Fällen sah ich dicht unter und auch auf dem Ependym kleine Pigmentanhäufungen.

Die subependymiale Schicht selbst besteht aus einer dicht gedrängten Masse von Kernen, die durch ein Fachwerk von allerfeinsten Fäserchen mit einander verbunden sind.

Wir werden diesem Netz auch in den übrigen Schichten begegnen. Es färbt sich durchweg mit Nigrosin grau, unter Umständen wohl auch etwas röthlich mit Eosin. Anordnung und Dicke der einzelnen Fäden ist in den einzelnen Schichten verschieden. Man hat sich nicht vorzustellen, dass die Maschen dieses Netzes leer sind. Sie sind von einer glasig hellen Masse erfüllt. Man kann dies deutlich sehen, wenn durch irgend einen Zufall in dem Praeparat irgend eine wirkliche kleine Lücke vorhanden ist. Man hat dann einen wesentlich anderen Eindruck als von den Zwischenräumen des Netzes. Es bedarf zur genaueren Beobachtung dieser Bilder eines guten homogenen Immersionssystems.

Die Kerne liegen in diesem Netz nicht unvermittelt darin. Man sieht dies schon daran, dass die Anordnung derselben und die der Fäden immer in einem bestimmten Verhältniss zu einander stehen. Man kann aber weiteres auch beobachten, dass an manchen Stellen das Kerngerüst sich in das aussen liegende Netzwerk fortzusetzen scheint. Die Fäden sind in der subependymialen Schicht von mittlerer Dicke. Ihre Anordnung ist hier die eines Fachwerks um die Kerne herum, eine Orientirung nach einer bestimmten Richtung ist nicht zu sehen. Die Kerne dieser Schicht sind von mittlerer Grösse im Vergleich mit denen der übrigen Schichten und zeigen ein dichtes Chromatingerüst. Ausser den deutlich ausgebildeten Kernen trifft man nicht selten kleine Fragmente, die ebenfalls mit Haematoxylin blau gefärbt sind und die man wohl als Zerfallsproducte der grossen Kerne anzusehen hat.

Die Ausdehnung dieser Schicht übersieht man am besten an Längsschnitten. Hier sieht man, dass sie nach unten begrenzt ist von den querverlaufenden Commissurensystem, nach vorne vom Markstrahl, nach oben von der molecularen Schicht. Seitlich geht sie ohne scharfe Grenze in das Netzwerk der Medulla oblongata über. (Vgl. Fig. 8).

Der Markstrahl. Die Schicht des Markstrahls zeigt, wie leicht begreiflich, die meisten Unterschiede in den verschiedenen Gegenden des Kleinhirns, er wechselt nicht nur in seiner Breitenausdehnung, sondern auch in seinem Verhältniss zu den beiden, ihn begrenzenden Schichten. Histologisch ist er durch die Stärke der Fasern charakterisirt. Die Anordnung dieser ist bei den Faserbahnen geschildert worden. Die Fasern stehen in Continuität sowohl mit dem Netzwerk der subependymialen Schicht, als auch der Körnerschicht.

Die Körnerschicht. Sie baut sich aus denselben Elementen wie die subependymiale Schicht auf, ist aber in der Anordnung derselben wesentlich verschieden von jener. Das Netzwerk zeigt stärkere Fasern. Die Orientirung dieser ist bedingt von den vom Markstrahl herkommenden kleinen Bündelchen.

Auch die Anordnung der Kerne ist davon beeinflusst, und der Zusammenhang des Netzes mit den Kernen ist hier noch deutlicher wie in den anderen Schichten. Da wo grössere Bündel in die Kernschicht einstrahlen, sind die Kerne oft ganz reihenförmig gestellt und man bekommt Bilder, die denen eines peripheren Nerven gleich nach Austritt aus dem Centralorgan gar nicht so unähnlich sind. Die Aehnlichkeit wird noch erhöht durch die Form der Kerne, die oft gleich denen der Markscheide des peripheren Nerven länglich oval sind. (Siehe Fig. 8). Im Vergleich zu der subependymialen Schicht sind die Kerne viel weniger zahlreich und das Netzwerk stärker ausgebildet.

Die Schicht der Purkinje'schen Zellen. An der Grenze der Körnerschicht gegen die Purkinje'schen Zellen hin beginnt sich in dem Netzwerk eine eigenthümliche Veränderung zu zeigen. Die einzelnen Fäden gruppiren sich zu Büscheln zusammen, in dem einzelne stärkere Fäden auffallen. Diese Büschel schieben sich in die Zwischenräume der einzelnen Purkinje'schen Zellen hinein. Dies ist schon mit schwachen Linsen zu constatiren. Wendet man stärkere Systeme an, so findet man, dass die Kerne, die dieser Veränderung des Netzwerks auch gefolgt sind und sich auch zwischen die Purkinje'schen Zellen hineingeschoben haben, in Verbindung mit dem Netz eine förmliche Kapsel um diese gebildet haben. Bei der ungemein wechselnden Lage der Purkinje'schen Zellen und noch mehr ihrer Fortsätze, ist es schwer, ein deutliches Bild von dieser Kapsel zu erhalten. Die Umhüllung wird am deutlichsten in Querschnitten, die in der Ebene der Körnerschicht geführt sind. Dort kann man die Kerne der Kapsel im Kreise um den Körper der Purkinje'schen Zelle gestellt finden und ein Bild erhalten, das an den Querschnitt eines mit einem Drüsenepithel ausgekleideten Kanälchens erinnert. Das Netz zeigt in den

verschiedenen Theilen der Kapsel auch ein wechselndes Aussehen. Nach dem einen Rand zu verdichtet es sich und zeigt stärkere Fäden. Das Netz umhüllt auch noch den Fortsatz der Purkinje'schen Zelle, die sich in die moleculare Schicht hineinschiebt, bis es in das Netz der molecularen Schicht übergeht. Fig. 9 zeigt zwei solche Kapseln, die einem Flachschnitt entnommen sind. Das Verhältniss der Kerne zum Netz ist da deutlich zu sehen, ebenso die Einhüllung des Fortsatzes. Will man aber den Aufbau der Kapsel aus den einzelnen Zellen sich verdeutlichen, so muss man sich, wie erwähnt, an Querschnitte wenden. Nicht selten findet man in diesen Kapseln Kerne von ganz länglich ovaler Gestalt, die ganz verschieden von den übrigen sind, sich vor allem in der Färbbarkeit unterscheiden. Sie sind viel weniger intensiv gefärbt wie die anderen, und besitzen auch ein viel zarteres Chromatingerüst. Bei näherem Zusehen entdeckt man, dass es Kerne von Blutgefässendothelien sind. Das zahlreiche und regelmässige Vorkommen dieser Kerne an dieser Stelle ist sicherlich von Bedeutung. Die Purkinje'schen Zellen selbst sind charakterisirt durch einen grossen Kern, ein deutlich fädiges Protoplasma, einen langen spitzen Fortsatz gegen die moleculare Schicht und einen kleineren gegen die Körnerschicht. Der Kern zeigt ein von den Kernarten der übrigen Schichten ganz abweichendes Gerüst. (In Fig. 9 machen die Kerne keinen Anspruch auf volle Naturtreue, sie sind etwas schematisirt). Das Gerüst ist mehr körnig und zeigt mehrere grosse Karyosomen und ein grosses, mit Saphranin sich intensiv roth färbendes Kernkörperchen (Plasmosoma). Die Färbung der Kerne der Purkinje'schen Zellen ist auch nicht dieselbe wie bei den übrigen Kernen des Kleinhirns. Während die Kerne der übrigen Schichten in der Regel eine reine Haematoxylinfärbung geben, sind die Purkinje'schen Zellen auch immer etwas röthlich, was von der Annahme von etwas Eosin herrührt. Mitunter finden sich unter den einzelnen Purkinje'schen Zellen selbst aber wieder starke Differenzen. Neben fast rein blauen Kernen finden sich rein rothe. Beevor[1] hat am Säugethierkleinhirn auch schon dieselbe Erfahrung gemacht und die Hypothese aufgestellt, dass es sich hierbei um verschiedene Thätigkeitszustände der Zellen im Momente des Absterbens handelt. Neuerdings wurden derartige Färbbarkeitdifferenzen auch an den Spinalganglien[2] constatirt.

Das Protoplasma der Purkinje'schen Zellen hat, wie schon erwähnt, eine deutliche fädige Structur, die sich bis in den langen Fortsatz hinein erstreckt. Man darf sich nicht vorstellen, dass es in natura auch auf ein solches Minimum reducirt ist, wie dies Fig. 9 zeigt. Diese Retraction tritt nur bei Sublimathärtung und auch da nicht immer in diesem Maasse auf.

---

[1] Beevor, Die Kleinhirnrinde. *Dies Archiv.* 1883.

Bei Härtung mit Kaliumbichromat. ist die ganze Höhle der Kapsel mit dem Protoplasma erfüllt. Die Färbung des Protoplasma's ist hellroth, mit Eosin weiss.

Der gegen die Körnerschicht gerichtete Fortsatz ist nur bei glücklicher Schnittrichtung zu sehen. Die fädige Structur ist auch in ihm wahrzunehmen, im Vergleich mit dem in die moleculare Substanz gehenden Fortsatz ist dieser sehr kurz. Auch der erstere ist selten in seiner ganzen Ausdehnung zu sehen, da seine Verlaufsebene fast niemals die Schnittebene ist. In welcher Ebene verlaufen nun aber diese Fortsätze?

Ehe wir an diese Frage gehen, müssen wir über die Gestalt der Fläche in der die sämmtlichen Purkinje'schen Zellen liegen, klar werden. Am leichtesten macht man sich diese durch Betrachtung der Flachschnittserie deutlich. Ganz hoch oben geführte Schnitte in jeder Kleinhirnhälfte als eine nur wenig gegen den Lobus opticus gekrümmte Linie erscheinen, die den Seitenrand des Kleinhirns nicht berührt. Die weitere Gestaltung dieser einen Hälfte verfolgen wir nun in die Tiefe. Die nächste Veränderung die wir da bemerken, ist eine zweite Krümmung gegen die Rautengrube und gleichzeitig wird die erste Krümmung stärker und das seitliche Ende der Linie rückt gegen den Lobus opticus hin. Die Curve hat nun die Gestalt eines langausgezogenen *S*. Noch tiefer nimmt die mittlere Krümmung ab, die seitliche zu, die Curve berührt nun den hinteren Rand des Kleinhirns (s. Fig. 8). Von hier ab rückt der seitliche Endpunkt continuirlich nach der Mitte zu. Die Krümmung bleibt dabei dieselbe, die Linie wird immer kleiner, bis sie endlich in der Ebene der Formatio follicularis ganz verschwindet. Aus diesen Bildern können wir uns ein annäherndes Bild der Fläche bereits machen.

Zwei Punkte bleiben aber noch unaufgeklärt: Geht die Linie continuirlich durch das ganze Kleinhirn hindurch oder ist sie in der Mitte unterbrochen und welche Gestalt hat der Durchschnitt der Fläche von unten nach oben. Für die erste Frage genügt eine genaue Durchmusterung der Flachschnitte. Sie zeigen, dass die Linie der Purkinje'schen Zellen in der Mitte unterbrochen, die Lücke aber eine sehr kleine ist. Es fällt auf den ersten Blick auf, diese Lücke nicht genau in der Mitte zu treffen, und sie in den successiven Flachschnittsebenen nicht an demselben Punkte zu finden. Man sieht leicht ein, dass dies darauf beruht, dass die Schnitte nicht vollkommen symmetrisch geführt sind. Schon eine kleine Assymetrie wird eine starke Verschiebung der Lücke zur Folge haben.

Zum Entscheid wenden wir uns an die Längsschnitte. Auch hier werden wir wieder mit der Assymetrie der Schnittführung zu rechnen haben. Wäre diese ganz parallel der Halbirungsebene des gesammten Nervensystems, so müssten wir einen Schnitt bekommen, in dem die

Purkinje'schen Zellen vollkommen fehlen. Statt dessen bekommen wir in der Linie im Längsschnitte in wechselnder Höhe eine Lücke. Die Grösse dieser Lücke ist natürlich abhängig von der Grösse des Winkels, den die Schnittebene mit der Halbirungsebene einschliesst.

Es ist ferner klar, dass die beiden Abschnitte der durch eine solche Lücke unterbrochenen Curve der Purkinje'schen Zellen im Längsschnitt den verschiedenen Kleinhirnhälften angehören, was bei Betrachtung der Lage der Fortsätze von Bedeutung ist. Eine weitere Complication wird dadurch eintreten, dass die Schnittebene nicht nur mit der Medianebene einen Winkel einschliesst, sondern auch nicht durch die Axe des Nervensystems geht. Dies wird zur Folge haben, dass wir in unseren Schnitten niemals die Purkinje'schen Zellen exact eine hinter der anderen in einer Linie liegend finden werden, sondern stets auch mehr oder weniger neben einander (vergl. Fig. 7).

Nach Berücksichtigung aller dieser Verhältnisse kommen wir zu dem Schlusse, dass der Durchschnitt der Fläche im Längsschnitte näherungsweise eine Gerade ist, die mit der Axe des Nervensystems einen Winkel bildet, der mit der Neigung des Kleinhirns nach hinten zusammenfällt. Die Fläche geht also aus von den beiden Geraden in der Mitte des Kleinhirns, die die Lücke einschliessen, und krümmt sich von da aus zuerst convex gegen den Lobus opticus, dann ebenso gegen die Rautengrube hin. In den verschiedenen Ebenen ist der Krümmungsradius verschieden. Nach oben endet sie in einer Linie, nach unten in einem Punkte. Ihre grösste horizontale Ausdehnung hat sie in der Mitte des Kleinhirns.

Wie verhalten sich hierzu die in die moleculare Schicht eindringenden langen Fortsätze? Auf den ersten Blick hin sollte man meinen, dass diese nach allen möglichen Ebenen ausstrahlen. Querschnitte führen am ehesten auf die richtige Spur. Betrachtet man solche, in denen die Purkinje'schen Zellen zu beiden Seiten ein breites Band bilden, das in der Mitte die moleculare Substanz einschliesst, so sieht man, dass an dem äusseren Rande des Bandes die Zellen ihre langen Fortsätze nach aussen, am inneren Rande nach innen senden. Zwischen diesen extremen Fällen finden sich Uebergänge, in denen die Fortsätze mehr oder weniger nach vorne gerichtet sind. Dieses Bild wird ergänzt durch Querschnitte, die die Purkinje'schen Zellen am oberen und unteren Rande des Kleinhirns zeigen. Hier ist an den Seiten dasselbe Verhältniss, wie wir es schon geschildert, in der Mitte (jeder Hälfte!) sind die Fortsätze am oberen Rande nach unten, am unteren Rande nach oben gekehrt.

Um über den weiteren Verlauf der Fortsätze etwas sagen zu können, müssen wir die nächste Schicht kennen lernen.

Die moleculare Schicht. Sie ist die an Kernen ärmste Partie des ganzen Kleinhirns, doch ist eine noch immer beträchtliche Anzahl vorhanden. Man wird sich hier daran erinnern, dass es für das Säugethierkleinhirn nachgewiesen ist, dass dasselbe in einem gewissen Entwickelungsstadium von einer dichtgedrängten Masse von Kernen erfüllt ist. In der Froschlarve ist dies auch der Fall. Das Netzgerüst erreicht hier seine grösste Feinheit und Dichtigkeit. Trotzdem ist es nicht ohne eine bestimmte Orientirung nach gewissen Richtungen. Es wäre von Wichtigkeit, diese ganz genau zu kennen, da sie doch offenbar mit dem Verlaufe der langen Fortsätze der Purkinje'schen Zellen zusammenhängt. Es ist mir aber nicht gelungen, hier zu einem klaren Bilde zu kommen. Nur dies eine ist mit Sicherheit zu sagen, dass an den Stellen, wo die langen Fortsätze in beiden Hälften nach innen gerichtet sind, also einander entgegenstehen, die moleculare Substanz in ihrer Anordnung eine deutliche Verbindung zwischen den beiden Hälften darstellt.

Gegen den dem Lobus opticus zugekehrten Rand des Kleinhirns wird die moleculare Schicht weitmaschiger. Einzelne Fäserchen ordnen sich zusammen und bilden eine gegen die äussere Begrenzung des Kleinhirns gerichtete Spitze, die an ihrem Ende sich wieder verbreitert und in einem „Füsschen" endigt. Die äusserste Begrenzung gegen den Spalt, der den Lobus opticus vom Kleinhirn trennt, bildet eine Pigmentschicht. Diese kleidet den ganzen Spalt aus und bedeckt auch die hintere Seite des Lobus opticus. Auch die Gefässe, die hier verlaufen, haben mitunter eine Pigmentscheide (Fig. 7).

Anschliessen will ich hier noch eine kurze Bemerkung über das Verhältniss des die Rautengrube erfüllenden Gefässplexus zum Kleinhirn. An dem oberen Rande, wo er sich dem Kleinhirn anlagert, gehen in der Mitte eine grosse Anzahl von Gefässschlingen in die subependymiale Schicht hinein. In den seitlichen Theilen findet dagegen ein merkwürdiges Anlegen der capillaren Schlingen an das Ependym an, das Protoplasma der Endothelien legt sich dabei so innig an das Kleinhirn an, dass man den Eindruck einer Gewebscontinuität gewinnt. Die Färbung dieser Stellen zeigt, dass dies von Bedeutung ist. In dem Praeparat von einem Winterfrosch fanden sich in den Endothelien des Plexus zahlreiche saphranophile Kerne, besonders reichlich aber an den erwähnten Stellen. Von diesen Stellen aus zeigten aber auch die Kerne der subependymialen Schicht dieselbe glänzend rothe Färbung.

Ich habe in dem vorhergehenden ohne weiteres die Terminologie des Säugethierkleinhirns auf den Frosch angewendet. Ich habe hier noch den Nachweis zu führen, dass dies berechtigt war, und in der That die Schichten im Froschkleinhirn denen im Säugethier analog gesetzt werden dürfen.

Eine grosse Verschiedenheit haben wir schon oben erwähnt; das Ependym und die subependymiale Schicht fehlt dem Säugethierkleinhirn. Auch der Markstrahl hat in Folge dieser Asymmetrie beim Frosch ein anderes Aussehen wie im Säugethierkleinhirn, wo die Fasern durchaus regelmässig und gleichmässig sich nach beiden Seiten in die Körnerschicht einbohren. Da jedoch hier wie dort die Masse der einstrahlenden markhaltigen Fasern in diesem Gebilde verläuft, so hat man das Recht sie analog zu setzen.

Bei der Körnerschicht ist dies schon nicht mehr so klar. Die beiden Schichten unterscheiden sich vor allem durch ihr Verhältniss zu dem Netzwerke. In der Körnerschicht des Säugethierkleinhirns sieht man dieses letztere zwischen der Masse von Kernen überhaupt nur mit Mühe, beim Frosch tritt es ohne weiteres hervor. Dem äusseren Aussehen nach gleicht die subependymiale Schicht der Körnerschicht des Säugethieres viel mehr, wie die Körnerschicht des Frosches selbst. Wir werden diese beiden also nicht unbedingt einander gleichwerthig setzen dürfen, sondern werden in dem Vorhandensein der subependymialen Schicht eine uns jetzt noch dunkle Complication dieser Analogie erblicken müssen. Auch die Purkinje'schen Zellen zeigen grosse Verschiedenheiten. Die Differenzen der Färbbarkeit sind beim Säugethiere diesbezüglich grösser, den tiefgehendsten Unterschied macht aber die Gestalt des langen Fortsatzes. Beim Säugethiere theilt sich dieser sofort in zwei mächtige Fortsätze, die der Zelle ihre so charakteristische Gestalt geben, die ihrerseits wieder nach beiden Seiten symmetrisch feinere Fortsätze in die moleculare Schicht hineinsenden. Davon ist beim Frosch nicht die Rede. Schliesslich ist auch die Gestalt des ganzen Leibes der Zellen in den beiden Fällen verschieden. Sie ist im Säugethier viel mehr rund, beim Frosch oval.

Dennoch stehe ich nicht an, die beiden Gebilde für analoge zu halten, da ihre Stellung gegenüber den übrigen Elementen hier und dort die gleiche ist. Man muss sich hier daran erinnern, dass, wie ich schon oben bemerkt habe, das Froschkleinhirn nicht nur der Rinde, sondern auch dem ganzen Kleinhirn des Säugethieres analog gesetzt werden muss, und dass wir in Folge dessen in der Anordnung dieses hauptsächlichsten gemeinsamen Elementes nicht die streng differenzirte Gestalt der Purkinje'schen Zellen des Säugethieres erwarten dürfen.

Das Verhältniss zur Körnerschicht ist, soweit ich jetzt sehe, in beiden Fällen dasselbe: die Bildung einer Kapsel. Dagegen scheint die Grenze zwischen Körnerschicht und molecularer Schicht Verschiedenheiten darzubieten. Beevor hat für das Kleinhirn des Hundes für die Grenze der beiden eine Zusammenordnung der Kerne zu einer Limitans interna beschrieben, deren Fortsätze durch die moleculare Schicht bis zu den Füsschen hingehen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Vorstadien einer

solchen Bildung beim Frosch schon vorhanden sind. Zu der Ausbildung, wie sie im Säugethierkleinhirn gelangt sind, sind sie aber keinesfalls vorhanden.

Die moleculare Substanz ist beim Frosch ungleich kernreicher wie beim Säugethier. Man wird annehmen müssen, dass die Kerne des embryonalen Stadiums nicht so vollkommen zu Grunde gegangen sind wie beim Säugethier. In der molecularen Substanz des Lobus opticus z. B. ist dieser Process bis fast zum völligen Schwund der Kerne gediehen. Dass die moleculare Substanz des Frosches viel weniger gleichmässig in der Richtung und Anordnung des Netzes ist, erklärt sich aus der verschiedenen Richtung der Fortsätze der Purkinje'schen Zellen von selbst. Dass wir sie dennoch mit der des Säugethieres in Analogie setzen können, folgt aber wieder aus ihrem Verhalten zu den übrigen Schichten.

Der Zusammenhang der Schichten. Das eigentliche Problem der histologischen Verhältnisse ist hier, inwiefern die geschilderte Structur die Endigung der verschiedenen Bahnen darstellt. Für das Säugethierkleinhirn hat Beevor[1] folgende Auffassung wahrscheinlich gemacht. Die Kerne der Körnerschicht sind identisch zu setzen mit den Kernen der Markscheide. Die Körnerschicht stellt die Auflösung jener dar. Der Axencylinder des Nerven wird zu dem einen gegen die Körnerschicht gerichteten Fortsatz der Purkinje'schen Zellen. Die weitere Fortsetzung der Markscheide wird dargestellt durch die Kapsel der Purkinje'schen Zellen. Beide, der Axencylinder in dem verzweigten Fortsatz der Purkinje'schen Zellen, die Fortsetzung der Markscheide, die Kapsel in den Stützfasern, die mit den Füsschen zusammenhängen, gehen nun in die moleculare Schicht. Beevor hat es offen gelassen, wie die Verhältnisse sich von hier ab gestalten, ob wir eine Continuität der Fasern anzunehmen haben oder die Einschaltung eines Fasernetzes. Soweit ich sehen kann, bestätigt sich am Froschhirn die Gleichsetzung der Zellen der Markscheide mit den Zellen der Körnerschicht, ja diese ist hier deutlicher wie am Säugethierkleinhirn, da die Anordnung der Körnerschicht ganz die Bilder des peripheren markhaltigen Nerven giebt. Beevor hat aber auch durch seine Darstellung der Limitans interna und ihres Verhältnisses zu den Füsschen die moleculare Schicht als eine Fortsetzung der Körnerschicht gedeutet. Auch dafür sprechen die Verhältnisse am Froschhirn. Die Fortsetzung ist hier durch das Vorkommen der Kerne in der molecularen Schicht noch deutlicher, und erklärt vielleicht das Fehlen einer ausgebildeten Limitans interna. In dieser ist der Zusammenhang zwischen beiden Schichten ein streng auf eine Linie reducirter, während wir im Froschhirn die beiden

[1] A. a. O.

gemeinsamen Elemente, die Kerne mit dem ihnen zugehörigen Netze noch in beiden Schichten finden.

Beevor hat aber weiter im Markstrahl zwei Arten von Fasern gefunden, einen verzweigten und einen unverzweigten, und dies mit den zuströmenden und von der molecularen Schicht wieder zurückkommenden Fasern in Verbindung gebracht. Meine Erfahrungen sind hier nicht weit genug gediehen, um auch hierzu Stellung zu nehmen. Doch kann man im Froschhirn von einer anderen Seite her an diese Frage herantreten. Man könnte aus der ganzen Architektonik der gefundenen Bahnen diese in zu- und abführende einzutheilen versuchen, und dies wieder in Beziehung zu dem gefundenen verschiedenen Verlauf der Fortsätze der Purkinje'schen Zellen und der Fläche derselben setzen. Hier steht uns aber entgegen, dass wir nicht näheres darüber wissen, ob nicht gewisse Bahnen ohne Vermittelung der Purkinje'schen Zellen in die moleculare Schicht münden.

Versuch einer physiologischen Deutung.

Können wir die gefundenen morphologischen Verhältnisse in eine Beziehung zu den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen über das Kleinhirn bringen? Es liegen solche vor sowohl über das Kleinhirn der Säugethiere als auch des Frosches. Ausserdem haben wir die Beobachtungen die bei Kleinhirndefecten beim Menschen gemacht worden sind, zu berücksichtigen. Die übereinstimmenden Resultate der Exstirpationsversuche sind die, dass nicht der Ausfall irgend einer bestimmten Thätigkeit zu bemerken ist, sondern dass Störungen in der zweckmässigen Abmessung und Verwendung der Bewegungen die Folgen sind. Die Thatsache, dass unter Umständen die Störungen, welche eintreten, sehr geringfügige sind, und nur bei gewissen Bewegungen, bei denen es auf die vorherige Bemessung der Innervationsgrösse ankommt, führt zu dem Schlusse, dass wir im Kleinhirn einen Mechanismus zu suchen haben, der zwischen den sensiblen Bahnen, die dem Nervensystem mit der Lage des Körpers im Raum zusammenhängende Daten zuführen, und den Bewegungsorganen eingeschaltet ist. Zur Erläuterung wird es hier dienen, wenn ich die Erfahrungen, die Steiner[1] bei alleiniger Abtragung des Kleinhirns des Frosches gemacht hat, mittheile. Es sind diese: Haltung und Sprung des Frosches unterscheiden sich in nichts von dem des normalen Frosches. Auf dem Balancirbrettchen pflegt er schwieriger hinwegzukommen wie der nur des Grosshirns beraubte Frosch. In das Wasser gebracht, schwimmt er vollkommen coordinirt. Nur wenn er auf

[1] I. Steiner, *Untersuchungen über die Physiologie des Froschhirns.* Braunschweig 1885. S. 45.

den Rand des Bassins springt, springt er zu kurz oder zu lang, erreicht entweder den Rand nicht oder springt über denselben hinweg, was bei nur enthirnten Fröschen niemals der Fall ist. „Wenn er weiterhin durch einen Sprung das Ufer erreicht hat, so lässt er häufig einen grösseren oder kleineren Theil des Hinterkörpers frei über den Rand hinaus schweben, während ein normaler Frosch auf dem Rande nicht früher zur Ruhe kommt, als bis er unter allen seinen Körpertheilen feste Unterlage hat". Die Störungen die hier beobachtet wurden, sind also doppelter Art, die eine ist eine mangelhafte Innervation des Sprungs, die unter normalen Verhältnissen durch die durch das Auge besorgte Ausmessung der Entfernung des Körpers von dem Rande des Bassins genau abgestuft worden wäre. Die zweite Störung ist eine Sensibilitätsstörung, die aber auch mit der Lage der Glieder im Raum zusammenhängt. Wie können wir dies auf unsere morphologischen Verhältnisse anwenden? Wir werden uns hier daran erinnern, dass man für den Menschen annimmt, dass in den directen Kleinhirnseitenstrangbahnen sensible Elemente verlaufen (Flechsig vermuthet die sensiblen Bahnen für die Haltung des Rumpfes). Wir werden dies auch für den Frosch annehmen können und sie würden uns jenes Hängenlassen der Beine erklären. Für die andere Störung kann uns die „Dachfaserbahn" das Verständniss erleichtern. Sie würde die betreffenden Gesichtsempfindungen dem Kleinhirn zuführen in dem dann gemäss diesen Empfindungen das für den Sprung dieser Weite nöthige Energiequantum und vielleicht auch die Coordination der verschiedenen Muskelgruppen bestimmt würde. Ueber die Art und Weise, wie dabei die einzelnen histologischen Elemente ins Spiel treten, können wir gar nichts aussagen. Die merkwürdige Gestalt der Fläche der Purkinje'schen Zellen und die Ausstrahlungsrichtung ihrer Fortsätze wird wohl damit im Zusammenhang stehen. Das Wie bleibt uns vorläufig aber vollkommen dunkel.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. XII u. XIII.)

Figg. 1—3 gehören dem Schema an. Die Buchstabenbezeichnung ist für dieses und die Figg. 3—6 dieselbe.

K. H. Kleinhirnhinterstrangbahn.
K. S. Kleinhirnseitenstrangbahn.
K. D. Kleinhirndachfaserbahn.
grd. K. B. Gerade Kleinhirnbogenfaserbahn.
gk K. B. Gekreuzte Kleinhirnbogenfaserbahn.
K. St. Kleinhirnstielbahn.
K. C. Kleinhirncommissurenbahn.
F. f. Formatio follicularis.
gk. B. Gekreuzte Bündel.
Medull. obl. Medulla oblongata.

Alles Nähere über das Schema befindt sich im Text auf S. 115 u. f.

Fig. 4 giebt einen in der Mitte des Kleinhirns geführten Schnitt wieder.

Die Hinterstrangbahnen sind in ihrem am meisten cerebralwärts gelegenen Theil getroffen. Ihre Endigungsfläche liegt näher der Rautengrube wie dieser Schnitt, doch sieht man den Modus ihres Zerfalles in einer grossen Anzahl kleiner Bündel.

Von den Seitensträngen ist in diesem Schnitte nur sehr wenig zu sehen. Auch ihre Umbiegungsstelle liegt weiter medullarwärts. Doch gehören einzelne Fasern, die unter dem Hinterstrangbündel noch hinab ziehen, ihnen an.

Die Dachfasern sind in ihrem Umbiegen nach oben zu zu sehen. Das schwache Commissurenbündel, das über dem dem Ventrikel unmittelbar aufsitzenden Faserzug liegt, ist ihnen zuzurechnen.

Die gekreuzten Bogenfasern sind gerade bei ihrem Uebertritt getroffen, ihr dreizackiger Ursprung liegt höher oben. Die geraden Bogenfasern kann man fast in ihrem ganzen Verlaufe überblicken. Man sieht, dass sie in dem medullarwärts folgenden Schnitte sich den Hintersträngen in ihrer Ausstrahlung anschliessen werden.

Die Stielfasern sind in diesem Schnitte nicht zu sehen, sie stecken theilweise in den unmittelbar über dem Ventrikel gelegenen Fasern darin.

Von der Kleinhirncommissurenbahn ist nur der Anfang zu sehen.

Sehr deutlich ist in diesem Bild die Endigung der gekreuzten Bündel in den mittleren Partien.

Fig. 5 stellt einen nahe dem Boden der Rautengrube geführten Flachschnitt dar.

Die Seitenstrangbahn ist in ihrem Umbiegen getroffen.

Die Kleinhirndachfasern sind zweimal getroffen. Einmal in ihrem Herabsteigen vom Lobus opticus (*K. D.*) und ihrem Umbiegen nach unten, dann in ihrem Heraufkommen in das Kleinhirn und Uebertreten auf die andere Seite ($K. D_2$).

Einen Theil der Dachfasern sieht man in die Formatio follicularis hineingehen.

Neben diesen Fasern ist die Trochleariswurzel (*Tr. W.*) zu sehen.

Zwischen dem Ventrikel und der Formatio follicularis ordnen sich die Stielfasern zu einem Bündel.

Fig. 6 ist nach einem seitlich ausgeführten Längsschnitt. Sie soll mehr zu dem Verständniss der allgemeinen Anordnung der Schichten, wie zum Verlauf der Bahnen dienen. Deutlich zu sehen ist das Herabziehen der Fasern aus den Schichten des Daches des Lobus opticus (*D. l. opt.*). In dem engen Spalt zwischen Kleinhirn und Lobus opticus sieht man im Grunde die quergeschnittenen Fasern des Trochlearis (*Tr. W.*) Ueber diesen ziehen dann die verschiedenen gekreuzten Bündel (*gk. B.*). Das grosse, zu äusserst liegende, sind die Kleinhirndachfasern, die sich aufzufasern beginnen. Weitere Bezeichnungen sind:

Pgt. Pigment.
Mk. Sch. Molekulare Schicht.
Gsf. P. Gefässplexus.
Spd. Sch. Subependymiale Schicht.
Mrk. Str. Markstrahl.
Vergrösserung von Figg. 4—6. Hartnack Obj. 2. Oc. 3.

Figg. 7, 8 und 9 sind nach den vierfach gefärbten Sublimatschnitten hergestellt.

Fig. 7 giebt einen guten Ueberblick der Schichten, der Gestalt des ganzen Kleinhirns und des Spaltes mit seinen beiden Pigmentblättern und zwischenliegenden Gefässen. Das Ependym des unter dem Kleinhirn liegenden Ventrikels ist nicht ganz quer getroffen, zeigt daher nicht die gewöhnliche Gestalt der Ependymzellen.

Es bedeuten:

Gef. Pl. Gefässplexus.
Epd. Ependym.
Spd. Sch. Subependymiale Schicht.
Mrk. Str. Markstrahl.
Kr. Sch. Körnerschicht.
Pk. Z. Purkinje'sche Zelle.
Mk. Sch. Molekulare Schicht.
Gef. Gefäss.
gk. Bd. gekreuzte Bündel.
Tr. W. Trochleariswurzel.
Vent. Ventrikel.
Pgt. Pigment.

Fig. 8 giebt mehr die Details der Schichten wieder. Man sieht die langen Fortsätze der Ependymzellen. Die Anordnung der subependymialen Schicht. Der Markstrahl ist hier auf ein Minimum reducirt. Gut zu sehen ist ferner die Abhängigkeit der Anordnung der Kerne der Körnerschicht von den einstrahlenden Fasern, ferner das Hineingehen des Netzes in die Zwischenräume der Purkinje'schen Zellen, die wechselnde Gestaltung des Fortsatzes derselben, und die Gestalt der Linien der Purkinje'schen Zellen. Ferner ist zu achten auf die Füsschen. In dem Stück der Medulla oblongata,

das mit gezeichnet ist, sieht man die umbiegenden Fasern und das Netzwerk, das den Acusticuskern umgiebt. Es bedeuten.

Mk. Sch. d. L. opt. Molekulare Schicht des Lobus opticus.
Fs. Füsschen.
Ac. K. Acusticuskern.
Die übrigen Bezeichnungen wie in Fig 7.

Figg. 7 und 8 sind bei Hartnack Obj. 4. Oc. 3 gezeichnet,

Fig. 9 soll das Verhältniss der Purkinje'schen Zellen zur Kapsel darstellen. Sie ist aus einem Flachschnitt mit Leitz homog. Immers. $^1/_{12}$ Oc. 3 angefertigt. Die Zelle A ist seitlicher getroffen wie *B*. Daher der Grössenunterschied. Die Fortsätze von *A* und *B* verlaufen in verschiedenen Ebenen. Ueber das Verhältniss der Höhen der Kapsel zum Protoplasma der Purkinje'schen Zelle siehe Text. Die Kerne sind etwas schematisirt. Es bedeuten.

P. Z. Purkinje'sche Zelle.
a_1 Kern der Purkinje'schen Zelle.
a_2 Karyosoma des Kernes.
a_3 Plasmosoma.
b Protoplasma.
c langer Fortsatz der Purkinje'schen Zelle.
N Netzwerk der Kapsel.
d Kerne der Kapsel.
d' Kerne der Körnerschicht.
d'' Kern der molekularen Schicht.

Beitrag zur Lehre von der Speichelsecretion.

Von

Ellenberger und **V. Hofmeister.**

(Aus dem physiologischen Institut der Thierarzneischule zu Dresden.)

In dem „*Traité de physiologie comparée des animaux*“ von Colin, einem an Mittheilungen über eigene Beobachtungen des Verfassers reichen, 1886 und 1887 in dritter Auflage erschienen grossen Werke, findet man die Angabe, dass die Submaxillardrüsen der Wiederkäuer (speciell die des Rindes), welche bei der Nahrungsaufnahme eine beträchtliche Quantität Speichel liefern, bei dem Acte der Rumination nicht secerniren. Dieser wichtigen Mittheilung von Colin hat man in der deutschen Litteratur nicht die verdiente Beachtung zugewendet. Namentlich aber hat, soweit uns bekannt, eine experimentelle Nachprüfung der Richtigkeit der Angabe nicht stattgefunden. Wenn es Thatsache wäre, dass die bei der Nahrungsaufnahme lebhaft absondernden Glandulae submaxillares bei der Rumination ruhen, dann würde dies ein eigenthümliches Schlaglicht auf die Lehre werfen, nach welcher die Speichelsecretion wesentlich die Folge eines durch das Kauen veranlassten mechanischen und eines durch die Bestandtheile der Nahrung veranlassten chemischen Reizes sein soll. Bei dem Acte der Rumination erfolgt das Kauen sehr gründlich, indem jeder Bissen durch ca. 32 bis 56 Kieferbewegungen zermalmt wird. Natürlich kommen hierbei die Bestandtheile der Nahrungsmittel incl. der Verdauungs- und Gährungsproducte der Vormägenverdauung mit den sensiblen und sensoriellen Zungennerven in fortwährende Berührung. Demnach sind bei der Rumination beide Reize, der mechanische und der chemische gegeben. Dagegen wird von den Wiederkäuern das Kauen bei der Nahrungsaufnahme nur sehr unvollkommen ausgeführt. Die Nahrungsmittel werden nur grob zerrissen, dabei eingespeichelt, zu einem Bissen formirt und abgeschlungen. Wie oberflächlich das Kauen stattfindet, erhellt am besten aus der That-

sache, dass die Rinder mit der Nahrung zuweilen grosse fremde Körper, Nägel, Drahtstücke, selbst Messerklingen, kleine Scheeren u. s. w. aufnehmen. Sonach müsste die bei der Nahrungsaufnahme gegebene mechanische und chemische Reizung eine geringere sein, als die durch den Ruminationsact hervorgerufene Reizung.

Trotz der absoluten Zuverlässigkeit und der ausgezeichneten Beobachtungsgabe Colin's schien mir eine experimentelle Nachprüfung seiner Angaben über das Sistiren der Submaxillarsecretion beim Ruminiren erforderlich zu sein. Der Zufall spielt beim Experimentiren oft eine merkwürdige Rolle und kann den zuverlässigsten und gewissenhaftesten Beobachter zu irrigen Angaben verleiten. Hiervon habe ich mich ja selbst seiner Zeit überzeugt, als ich die von dem hochberühmten Cl. Bernard herstammende Lehre vom Facialistode der Pferde nachprüfte und dieselbe unzutreffend fand. Zum Zwecke der Nachprüfung der gedachten Colin'schen Angaben wurde an dem Wharton'schen Gange einer Kuh eine Fistel angebracht. Ca. 10 cm hinter dem Vereinigungswinkel beider Mandibularäste wurde der genannte Speichelgang freigelegt und geöffnet; in die Oeffnung schob man eine neusilberne Canüle, die man gut befestigte und mit einem Gummischlauch verband, welcher zu einer Flasche führte, die an einem Gurt an der Rippenwand des Thieres befestigt war und bequem durch andere leere Flaschen ersetzt werden konnte. Die angestellten Beobachtungen erstrecken sich auf die secretorischen Verhältnisse der Drüse:

a) während der Futteraufnahme,
b) während der Rumination,
c) während der Ruhezeiten,
d) während des künstlichen Kauens auf einem durch den Mund gezogenen Strick, Strohseil, einer Raspel, Trense u. s. w. und
e) während bez. nach Pilocarpin-Injectionen.

Des Vergleichs wegen studirten wir später auch das Verhalten der Parotiden unter denselben Verhältnissen. Die Beobachtungen wurden auf ca. 14 Tage ausgedehnt, um alle Zufälligkeiten und Täuschungen als ausgeschlossen ansehen zu können.

I. Ueber die Secretionsverhältnisse im Allgemeinen

beobachteten wir Folgendes:

1. Beim Kauen bez. bei der Nahrungsaufnahme secernirte die Submaxillaris lebhaft; es konnten dabei bedeutende Quantitäten Speichel gesammelt werden.

2. Bei dem Acte des Wiederkauens wurde in der Regel keine Spur Submaxillarspeichel abgesondert. Nur in einigen Fällen tropften wenige Gramm aus dem Gange ab.

In einem Falle verliess der Beobachter, nachdem er das Thier beim Wiederkauen längere Zeit beobachtet und das Sistiren der Secretion festgestellt hatte, und nachdem das Thier hochgebunden worden war, damit es die Streu nicht erreichen und kein Stroh aufnehmen konnte, den Stall; als er nach ca. 20 Minuten zurückkam, fand er 170 grm Speichel in der angehängten Flasche. Es ist unaufgeklärt geblieben, was in der Abwesenheit des Beobachters vorgegangen ist. Es ist aber zu betonen, dass dem Thiere vorher aus bestimmten Gründen Salz auf das Futter gestreut worden war und dass es möglich erscheint, dass das Thier mit seiner Zunge nachträglich noch einige Salzkörner aufgeleckt hat. Jedenfalls kann diese eine räthselhafte Beobachtung, deren Anführung wir nicht unterlassen zu dürfen glaubten, gegen die zahlreichen in der langen Zeit gemachten Feststellungen nicht in Betracht kommen.

Es ist sonach als Thatsache anzusehen, dass die Glandula submaxillaris bei dem Acte des Wiederkauens unthätig bleibt und nicht secernirt.

Diese Angabe ist um so wichtiger, als unsere Versuchskuh gerade die Operationsseite hervorragend beim Kauen benutzte.

3. Während der Ruhepausen, die zwischen Nahrungsaufnahme und Wiederkauen resp. je 2 Ruminationsacten liegen, secernirt die Submaxillardrüse nicht. Die z. B. Nachmittags von 1—6 Uhr, während welcher Zeit das Thier ruhte und ruminirte, angehängte Flasche blieb leer.

4. Bei Einlegen von solchen fremden Körpern (z. B. Strohseil) in den Mund, welche die Thiere zu Kaubewegungen veranlassen, secernirt die Submaxillaris, aber nicht so lebhaft wie bei der Nahrungsaufnahme.

5. Auch bei der Getränkaufnahme wurde Speichel secernirt.

6. Pilocarpin-Injectionen erzeugten ohne dass gekaut wurde die Secretion eines Speichels, der sich vom Kauspeichel nicht wesentlich unterschied.

Diese in Bezug auf die Submaxillardrüsen gemachten Beobachtungen veranlassten uns, bei derselben Kuh auch eine Fistel am Stenson'schen Gang anzulegen, um das Verhalten der Parotis im Vergleich zu dem der Submaxillaris studiren zu können. Wir stellten Folgendes fest:

1. Bei der Nahrungsaufnahme secernirt die Parotis sehr lebhaft, lebhafter als bei der Ruhe.

2. Bei dem Wiederkauen sondert sie in gleicher Weise den Speichel ab.

3. Ebenso secernirt die Drüse beim Kauen auf fremden Körpern.

4. Während der Ruhepausen dauert die Secretion, wenn auch vermindert, fort. Jedoch kommen auch kurze Zeiten vor, während welcher die Drüse ruht.

5. Pilocarpin-Injectionen steigern die Parotidenthätigkeit in viel höherem Grade als die Secretion der Submaxillaris.

Die über das Verhalten der Parotis gemachten Angaben Colin's stimmen mit den unseren nahezu überein. Die Parotis functionirt also in ganz anderer Weise als die Submaxillaris; sie secernirt nicht nur bei der Aufnahme von Nahrung, sondern auch während der Ruhepausen und beim Wiederkauen, während die Submaxillaris nur bei der Nahrungsaufnahme functionirt. Die Parotis des Pferdes verhält sich nicht wie die des Rindes, indem sie nur beim Kauen, nicht aber während des Hungerns Secret producirt.

Höchst merkwürdig ist die Thatsache, dass die Submaxillaris, welche doch beim Wiederkauen nicht secernirt, beim Kauen auf fremden Gegenständen, z. B. beim Kauen auf einer eisernen Trense, einem Strick u. dgl. Speichel absondert.

Sollten vielleicht die Bestandtheile des aus den Vormägen nach dem Munde rejicirten Bissens, insbesondere die Gährungsproducte der Vormagenverdauung Hemmungsnerven der Submaxillaris erregen? Auf andere Weise ist das Sistiren der Submaxillaristhätigkeit beim Ruminiren schwer zu erklären. Für eine einfache Minderung der genannten Thätigkeit liesse sich, wenn wir von der oben gedachten Lehre von der mechanischen Reizung der Speicheldrüsen durch das Kauen absehen wollen, eine Erklärung im Nachfolgenden finden.

Wir wissen, dass der Wassergehalt, die Trockenheit und Rauhigkeit der Nahrung über die Menge des secernirten Speichels entscheidet. Wir fanden, dass das Pferd z. B. bei Aufnahme von Heu das 4fache, bei der von Hafer das 2fache und bei der von Gras das $^1/_2$fache des Gewichts des Futters an Speichel secernirte, und dass diese Secretionssteigerung bei diesem Thiere wesentlich durch erhöhte Thätigkeit der Parotis veranlasst wird, während die Thätigkeit der Submaxillaris sich nur wenig mit dem Wechsel der Nahrungsmittel ändert. Nimmt man an, dass es beim Rinde namentlich die Submaxillaris ist, die ihre Thätigkeit nach der Beschaffenheit der Nahrung ändert, welche Annahme durch die obigen Beobachtungen gestützt wird, und beachtet man, dass die wiederzukauenden Bissen wasserreich und weich sind, dann ist es sehr wohl erklärlich, ja selbstverständlich, dass diese Drüse beim Wiederkauen weniger Speichel bildet, als beim Fressen; dadurch wird allerdings das vollständige Aufhören der Submaxillarisfunction nicht erklärt.

II. Secretmengen.

a) Bei der Nahrungsaufnahme, die ca. 1 Stunde währte, lieferte die Submaxillaris 402, 460, 240, 480, 270, 450, 250—392 cm u. s. w. Secret.

In $^1/_4$ Stunde beim Kauen flossen aus dem Wharton'schen Gange 120 cm Speichel. Beim Kauen auf einem Strohseil lieferte die Drüse

in ca. $^1/_2$ Stunde 224 cm; beim Kauen auf einer Trense in 10 Minuten 14 cm Speichel.

Die Parotis secernirte bei der Nahrungsaufnahme in 1 Stunde: 550, 250, 200, 260, 250, 110 cm u. s. w.; beim Kauen auf der Trense in 10 Minuten 32 cm. Bei unseren früheren Versuchen sonderte die Submaxillaris des Rindes ab bei $1^1/_2$stündigem Kauen 225 grm, bei $2^1/_2$stündigem Kauen bei einer anderen Kuh 482 grm; die Parotis in $2^1/_2$ Stunden 3306 und bei einer anderen Kuh in 5 Stunden 3704 grm Speichel.

Beim Pferde lieferte die Submaxillaris während einer Mahlzeit je 150, 360, 500 grm Speichel und die Parotis bei $^1/_2$stündigem Kauen 1000, 2000, 500 grm; öfterer sonderten die Drüsen in einer Stunde 2000 grm ab, z. B. in 4 Stunden 8000 grm.

Es ergiebt sich aus Vorstehendem, dass die Submaxillaris bei allen 3 Kühen und bei 3 Pferden ungefähr dieselben Secretmengen lieferte, dass sich dagegen die Parotiden der 3 Kühe sowohl untereinander ganz verschieden als auch verschieden von denen des Pferdes verhielten. Während die zuletzt operirte Kuh nur 200—550 cm Parotidenspeichel pro Stunde lieferte, sammelten wir bei den früher operirten Kühen in der Stunde bei der einen ca. 1500, bei der anderen 700 cm. Dabei wurde beobachtet, dass in den ersten Stunden der Thätigkeit mehr secernirt wird als in den späteren Stunden. Es sei bemerkt, dass in dem Parotidenspeichel der zuletzt operirten Kuh in den letzten Versuchstagen Flocken und Gerinnsel auftraten und dass er trüb secernirt wurde. Es scheint also eine Drüsen- oder Drüsengangerkrankung eingetreten zu sein.

b) Beim Fasten: Die Submaxillaris secernirte beim Fasten nichts; die Parotis lieferte bei der zuletzt operirten Kuh in $^1/_4$ Stunde 40—55 cm, demnach etwas weniger als beim Fressen und Wiederkauen. Bei den früher beobachteten Rindern war die Fastensecretion geringer als angegeben, so dass ein bedeutender Unterschied zwischen ihr und der Kausecretion bestand. Die verhältnissmässig bedeutende Ausgiebigkeit der Fastensecretion bei der letzten Versuchskuh ist vielleicht die Ursache, dass bei diesen Thieren beim Fressen weniger Parotissecret abgesondert wurde, als bei den anderen Kühen. Colin fand, dass die Parotis des Rindes in der Zeiteinheit (z. B. in einer Stunde) beim Fressen 4 bis 8 Mal so viel Speichel liefert als beim Fasten. Beachtenswerth ist noch, dass beim Fasten auch die kleinen Munddrüsen thätig sind. Dies ergiebt sich aus dem von uns constatirten reichlichen Mucingehalte der Fastenmundflüssigkeit. Da das Parotidensecret kein Mucin enthält und die Submaxillaris beim Fasten ruht, so kann das in der Mundflüssigkeit enthaltene Mucin nur von den kleinen Munddrüsen stammen.

c) Beim Wiederkauen lieferte die Submaxillaris nichts oder höchstens 5—20 cm, die aber aus dem nach dem Fressen nicht gut ausgedrückten Gummischlauch herrühren konnten. Die Parotis lieferte in $^1/_4$ Stunde ca. 50, bei einem Ruminationsact von 1 Stunde z. B. 278 cm.

d) Bei Pilocarpin-Injectionen: Bei einer Injection von 0,25 grm lieferte die Submaxillaris in der ersten Viertelstunde 135, in der zweiten 120, in den nächsten $^3/_4$ Stunden 220, also in $1^1/_4$ Stunden 475 cm Speichel, also ungefähr soviel als beim Kauen.

Bei einer Injection von 0,4 grm secernirte die Parotis in den ersten 10 Minuten 460, in den nächsten abermals 460, in der folgenden Stunde 1800, also in 1 Stunde 20 Minuten = 2720 cm; die Submaxillaris lieferte bei dieser Injection 150 cm in 10 Minuten.

Die Menge des aus dem Maule abfliessenden übrigen Speichels (geliefert von der anderen Parotis und Submaxillaris und den kleinen Drüsen) war unbedeutend, weil das Thier den secernirten Speichel lebhaft abschluckte und nur wenig aus dem Maule abfliessen liess; es flossen in $^1/_4$ Stunde etwa 300 cm aus dem Maule heraus.

Beim Pferde (ohne Speichelfistel) fliesst bei Pilocarpin-Injectionen bedeutend mehr Speichel aus dem Maule. So haben wir z. B. aufgefangen bei einer Injection von 0·2 grm in $2^1/_2$ Stunde 6000, bei 0·5 grm einmal 10,000 und einmal 9000 grm; bei 0·7 grm in 10 Minuten 1000 und in 4 Stunden 15,000 grm Speichel. Interessant ist die bedeutende Gewichtsabnahme der Pferde nach Pilocarpin-Injectionen. Wir constatirten je nach der Grösse der Pilocarpingabe (0·4—0·7 grm) eine Abnahme des Körpergewichts von 10—30 kgrm oder 20—60 Pfund.

III. Eigenschaften und chemische Zusammensetzung des Kau- und des Wiederkauspeichels.

a) Bei gewöhnlicher Fütterung. Der Submaxillarspeichel des Rindes war sehr zähe, fadenziehend, stark alkalisch, wasserklar und hatte ein specifisches Gewicht von 1·0025—1·003. Er trübte sich an der Luft wie der Parotidenspeichel des Pferdes und nahm dabei eine milchige Beschaffenheit an. Beim Stehen an der Luft verlor er auch seine zähe Beschaffenheit und ging die Essigsäure-Mucinreaction verloren. Die chemische Zusammensetzung des Submaxillarspeichels war folgende: In 1000 Theilen fand man:

1. 995·470 Wasser,
   1·890 organische Stoffe,
   2·640 Salze, mit
   0·860 Kochsalz.

2. 996·140 Wasser,
1·230 organische Stoffe,
2·630 Salze, davon
0·710 Kochsalz.

Bei unseren früheren Analysen, mit dem Submaxillarsecret anderer Rinder vorgenommen, fand man bei einem specifischen Gewicht des Speichels von 1·004: 994·470 und 994·620 Wasser und 2·02 resp. 2·26 organische Stoffe und 3·51 resp. 3·20 Salze, davon 0·96 Kochsalz. Beim Pferde fand man: 992·5 Wasser und 7·5 Trockensubstanz, darunter 1·0 Kochsalz. —

Bei dem Rinderspeichel fällt uns, und zwar nicht nur am Submaxillar- sondern auch am Parotidenspeichel (s. u.), der hohe Wassergehalt, das geringe specifische Gewicht, der geringe Gehalt an Trockensubstanzen, namentlich an Kochsalz auf. Da die sämmtlichen Thiere, deren Speichel untersucht wurde, tuberculös waren, so konnte angenommen werden, dass die bestehende Krankheit die Ursache dieser auffallenden Thatsache sei. Man kann sich vorstellen, dass die Salze u. s. w. zu den exsudativen Processen in den Lungen und zu den Neubildungsvorgängen daselbst und an den serösen Häuten benutzt werden, weshalb ja bei allen exsudativen Krankheiten auch der Kochsalzgehalt des Harns abnimmt oder verschwindet.

Der Parotidenspeichel des Rindes war wasserklar, nicht zähe, stark alkalisch, specifisches Gewicht 1·01. Der Kauspeichel der Parotis zeigte folgende Zusammensetzung: 100 Theile bestanden aus:

989·380 Wasser
1·450 organische Substanzen.
9·170 Salze, davon
1·940 Cl Na

Der Wiederkauspeichel der Parotis aus:

989.980 Wasser
1·490 organische Stoffe
8·530 Salze, davon
1·700 Cl Na

Bei früheren Untersuchungen fanden wir beim Kauspeichel der Parotis:

a)		b)	
990·0		991·10	Wasser
0·4		0·41	organische Substanzen
9·6		8·49	Salze, davon
0·4		1·04	Cl Na

Der geringe Gehalt des Speichels an Kochsalz findet in dem oben Vorgetragenen seine Erklärung.

Beim Pferde fanden wir den Parotiden-Speichel wie folgt zusammengesetzt:

991·6 Wasser
2·4 organische Substanzen
5·95 Salze, davon
2·36 Cl Na

b) Bei Kochsalzbeigabe zur Nahrung. Der Kuh mit der Submaxillarisfistel verabreichte man allmählich in 40 Stunden 1 Pfund Kochsalz, welches auf das Futter gestreut wurde. Der Erfolg dieser Aenderung in der Fütterung des Thieres trat am Submaxillarspeichel deutlich hervor. Das specifische Gewicht des Speichels stieg auf 1·007, sank später bei der nachfolgenden Pilocarpininjection auf 1·005 und allmählich beim Aufhören der Salzbeigabe wieder auf 1·003. Der Mittags beim Fressen vor der Pilocarpininjection aufgefangene Speichel war wie folgt zusammengesetzt:

In 1000 Theilen:

990·04 Wasser
9·96 Trockensubstanz
davon 2·510 organische Substanzen
7·450 Salze, davon
6·300 Cl Na

Bei der nachfolgenden Pilocarpininjection I. Quantum (in erster Viertelstunde):

991·500 Wasser
8·500 Trockensubstanz
davon 1·200 organische Stoffe
7·300 Salze, davon
5·9 Cl Na

II. Portion, $^1/_4$ Stunde später:

991·700 Wasser
8·300 Trockensubstanz
davon 1·10 organische Stoffe
7·200 Salze, davon
5·600 Cl Na

III. Portion, $^3/_4$ Stunde später:

992·600 Wasser
7·400 Trockensubstanz
davon 1·300 organische Stoffe
6·100 Salze, davon
4·5100 Cl Na

Man ersieht aus Vorstehendem, welchen Einfluss die Nahrung auf die Zusammensetzung des Speichels hat und wie lebhaft der Kochsalzstoffwechsel ist. Das Blut giebt sein Mehr an Kochsalz ausserordentlich rasch ab. Sehr beachtenswerth ist das allmähliche Sinken des Kochsalzgehaltes des Speichels. Der Mittagsspeichel vor der Pilocarpininjection enthielt 6·3 Promille, der Nachmittags (3 Stunden später) secernirte Pilocarpinspeichel 5·9, $^1/_4$ Stunde später fand man 5·6 Promille und weitere $^3/_4$ Stunden später nur noch 4·5 Promille Kochsalz.

Auch am Parotidenspeichel äusserte sich die Kochsalzbeigabe. Der Kochsalzgehalt stieg von 1·9 auf 2·5 Promille, nahm also um 22·4 Procent zu, während wir bei Submaxillarisspeichel eine Zunahme von 0·7 bis 0·8 auf 6·3 Promille d. h. um 86 Procent constatirten, allerdings bei einer anderen und reichlicheren Salzfütterung. Der des Morgens früh von der Kuh, welcher am Tage vorher Kochsalz verabreicht worden war, aufgesammelte Pilocarpinspeichel enthielt im Mittel (aus zwei Bestimmungen) in 1000 Theilen:

989·640 Wasser
0·955 organische Substanzen
9·400 Salze, davon
2·500 Kochsalz

Es ist wohl zu beachten, dass diese Untersuchung am Morgenspeichel stattfand. Dies erklärt den in Anbetracht der Kochsalzfütterung nicht sehr bedeutenden Kochsalzgehalt des Speichels. Das Thier hatte voraussichtlich die ganze Nacht kein Kochsalz aufgenommen. Am Nachmittag desselben Tages, an welchem das Thier auch noch am Mittag Kochsalz erhielt, wurde eine Pilocarpininjection vorgenommen. Der nach der Injection aufgefangene Speichel zeigte folgende Zusammensetzung:

I. Portion, 10 Minuten nach der Injection aufgefangen:

989·740 Wasser
0·940 organische Stoffe
9·320 Salze, davon
4·700 Kochsalz

Jetzt war also der Kochsalzgehalt von 1·9 des gewöhnlichen Speichels der tuberculösen Thiere auf 4·70 gestiegen, d. h. um 60 Procent.

II. Portion, nach weiteren 10 Minuten:

990·200 Wasser
0·840 organische Stoffe
9·060 Salze, davon
4·600 Kochsalz

III. Portion, in der folgenden Stunde aufgefangen:

990·44 Wasser
0·79 organische Stoffe
8·77 Salze, davon
4·20 Kochsalz

Es war also nach einer Stunde die Kochsalzmenge von 4·70 auf 4·20 gesunken.

Auch der gemischte Speichel ist nach Kochsalzgenuss untersucht worden. Man fand beim ersten Versuch denselben wie folgt zusammengesetzt.

Specifisches Gewicht 1·003. In 1000 Theilen fand man:

995·19 Wasser
1·26 organische Substanzen
3·55 Salze, davon
1·4 Cl Na

Beim zweiten Versuch (specifisches Gewicht 1·006):

993·14 Wasser
2·11 organische Stoffe
4·75 Salze, davon
3·10 Cl Na

c) Bei Pilocarpininjection. Der bei der Pilocarpininjection secernirte Submaxillar-Speichel unterscheidet sich von dem gewöhnlichen Speichel nur wenig. Er enthält allerdings weniger organische Stoffe. Der vor der Pilocarpininjection secernirte Speichel enthielt 2·51 Promille, während drei untersuchte Portionen Pilocarpinspeichel enthielten:

a) 1·2
b) 1·1
c) 1·3
} Promille organische Stoffe.

Der allerdings unreine gemischte Mundspeichel (die Mundflüssigkeit), der durch das Kauen auf's Strohseil gewonnen wurde, enthielt 3·1, der Pilocarpinspeichel 1·26 Promille organische Substanzen. Auch beim Pferde constatirten wir bei früheren Versuchen eine Abnahme der organischen Substanzen, namentlich des diastatischen Ferments im Pilocarpinspeichel.

Wir unterlassen es, aus den vorstehend niedergelegten Versuchsergebnissen weitere Schlussfolgerungen zu ziehen, weil diese durchaus selbstverständlich sind.

Inhalt.

Seite

Stolnikow, Vorgänge in den Leberzellen, insbesondere bei der Phosphorvergiftung. (Hierzu Taf. I und II.) 1

Alice Leonard, Der Einfluss der Jahreszeit auf die Leberzellen von Rana temporaria. (Hierzu Taf. III) 28

Wera Iwanoff, Beitrag zur Kenntniss der physiologischen Wirkung des Antipyrins. (Hierzu Taf. IV.) 48

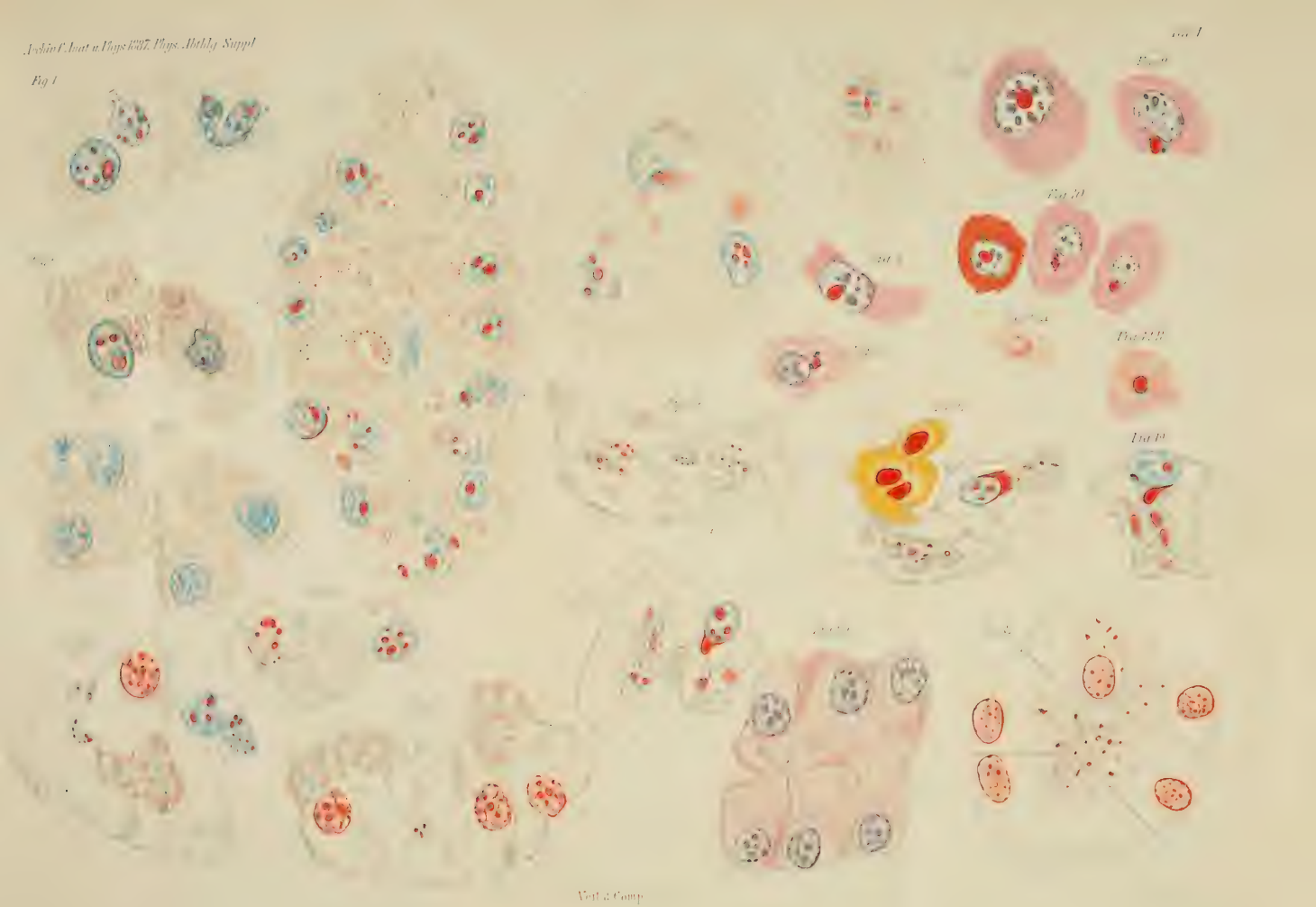
S. M. Lukjanow, Beiträge zur Morphologie der Zelle. (Hierzu Taf. V—XI.) . . 66

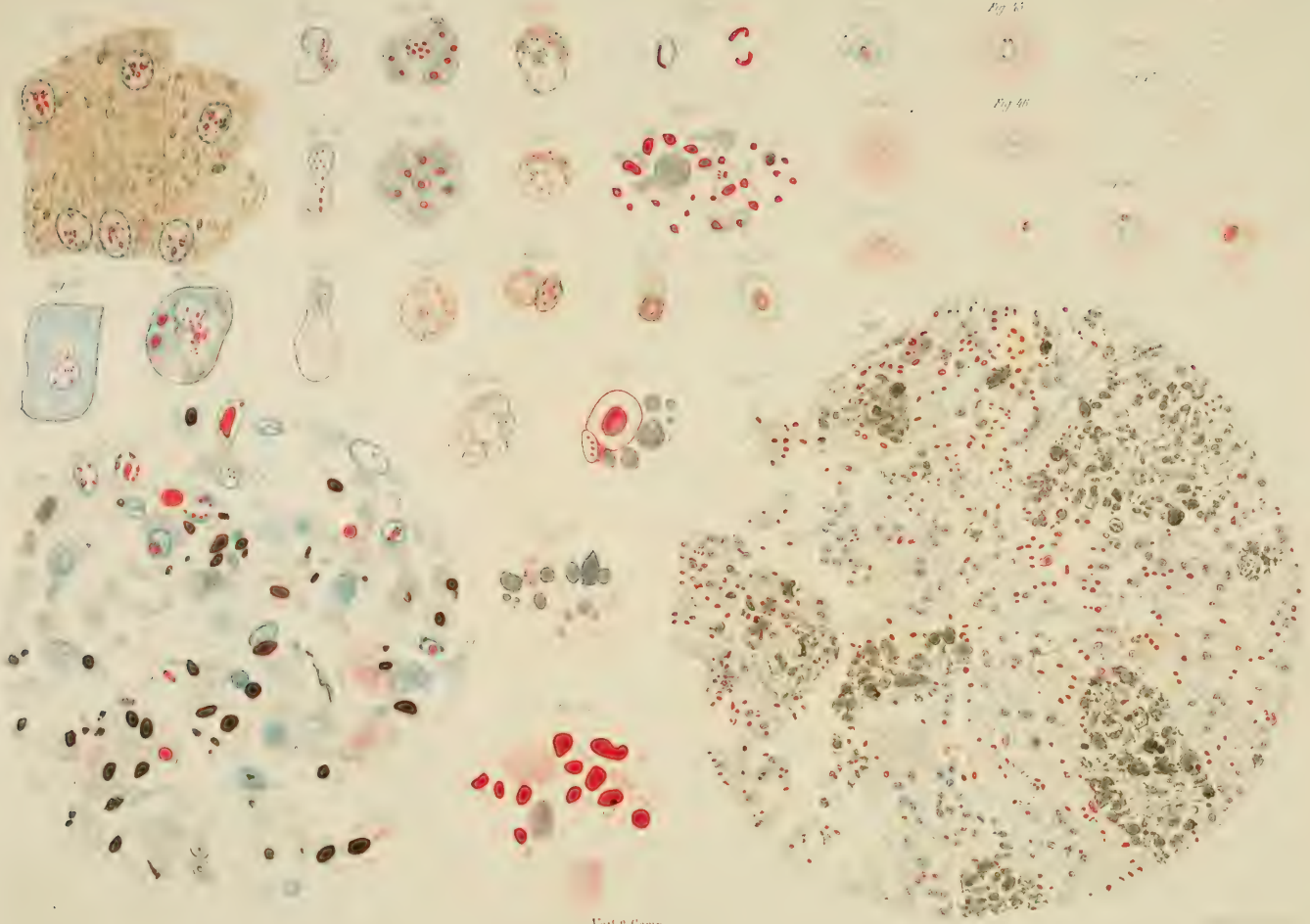
W. Wissokowitsch, Die Gewinnung der Milchsäure aus der künstlich durchbluteten Leber 91

Dario Baldi, Einige Beobachtungen über die Verbreitung des Jecorins im thierischen Organismus 100

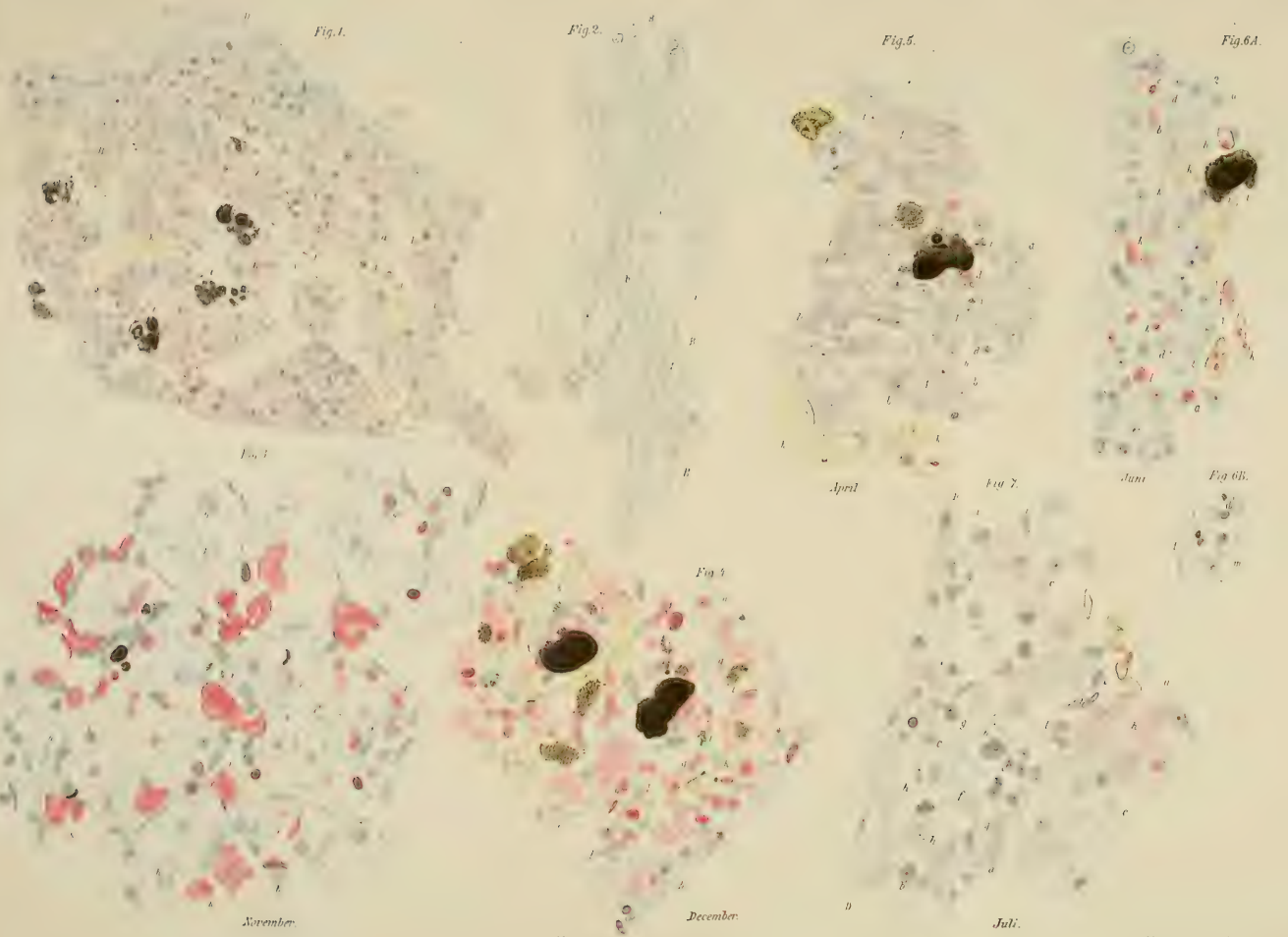
Rudolf Wlassak, Das Kleinhirn des Frosches. (Hierzu Taf. XII und XIII.) . 107

Ellenberger und V. Hofmeister, Beitrag zur Lehre von der Speichelsecretion 138





Veit & Comp.



Verlag Veit & Comp. Leipzig

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig

I.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

II.

Fig. 4.

Fig. 5.

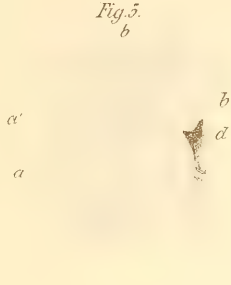
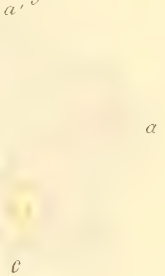


Fig. 6.



III.

Fig. 7.

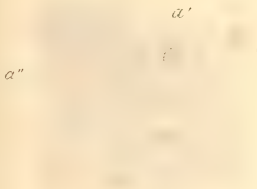


Fig. 8.

Fig. 9.

IV.

Fig. 10.

Fig. 11.

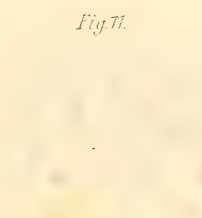
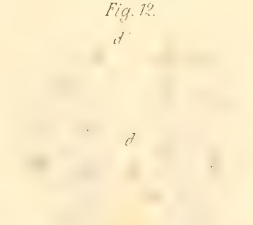


Fig. 12.



Verlag Veit & Comp. Leipzig.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Fig. 1.

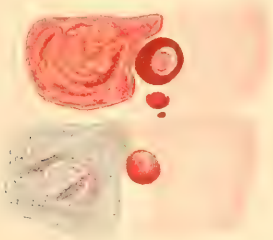


Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

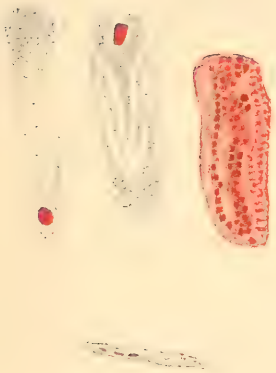
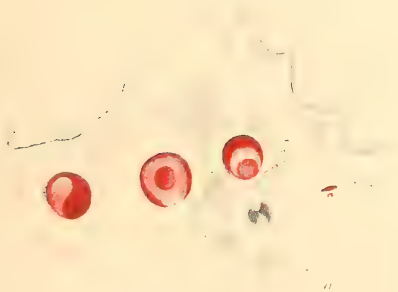


Fig. 6.



S. M. Ludganow del. Verlag von Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anstv. v. J. Poscke in Leipzig.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

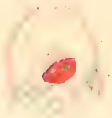


Fig. 12.

a. Fig. 13. b

c

Fig. 14.

Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17

Fig. 18

Fig. 19.

Fig. 20

Fig. 21

Fig. 22

Fig. 23

Fig. 24

Fig. 25

Fig. 26

Fig. 27.

Fig. 28

S. M. Lukjanow del. Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig.

Fig. 29.

Fig. 30.

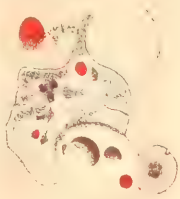


Fig. 31.

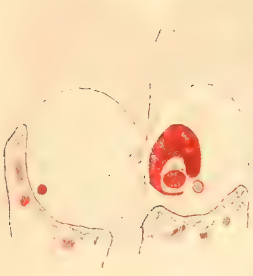


Fig. 34.

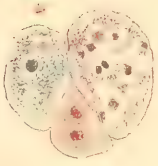
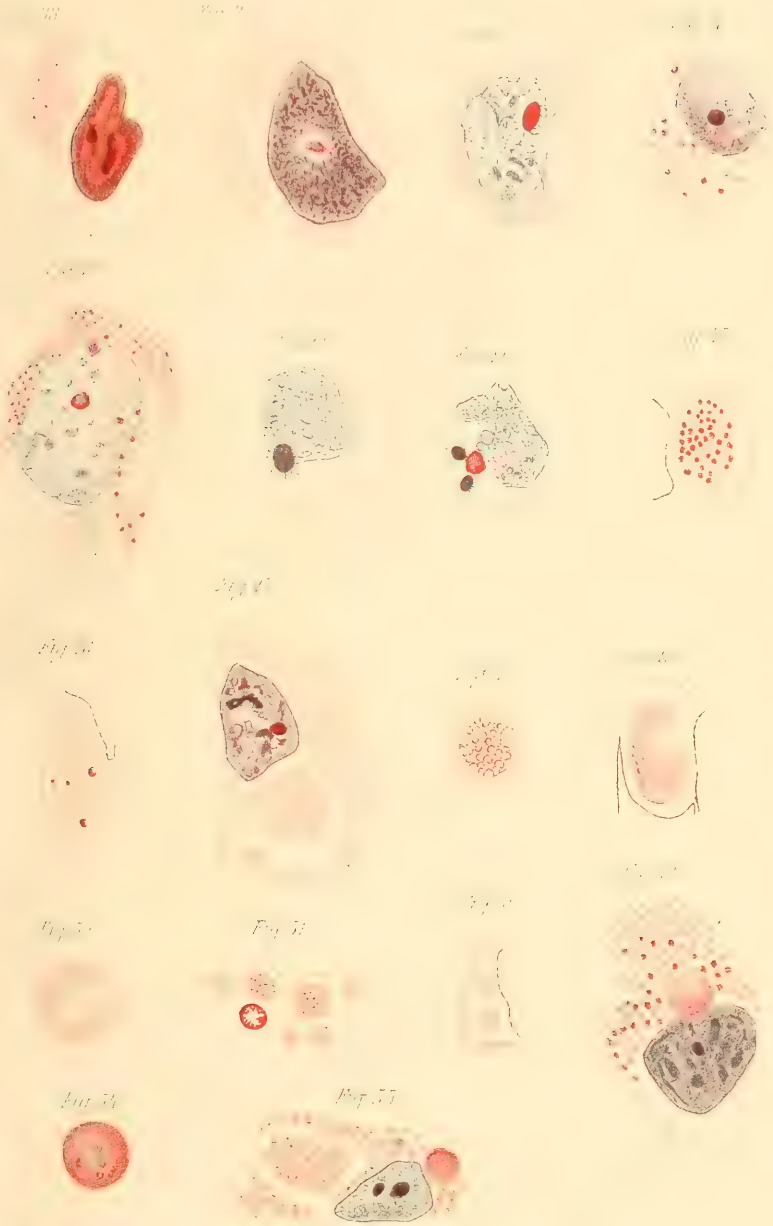
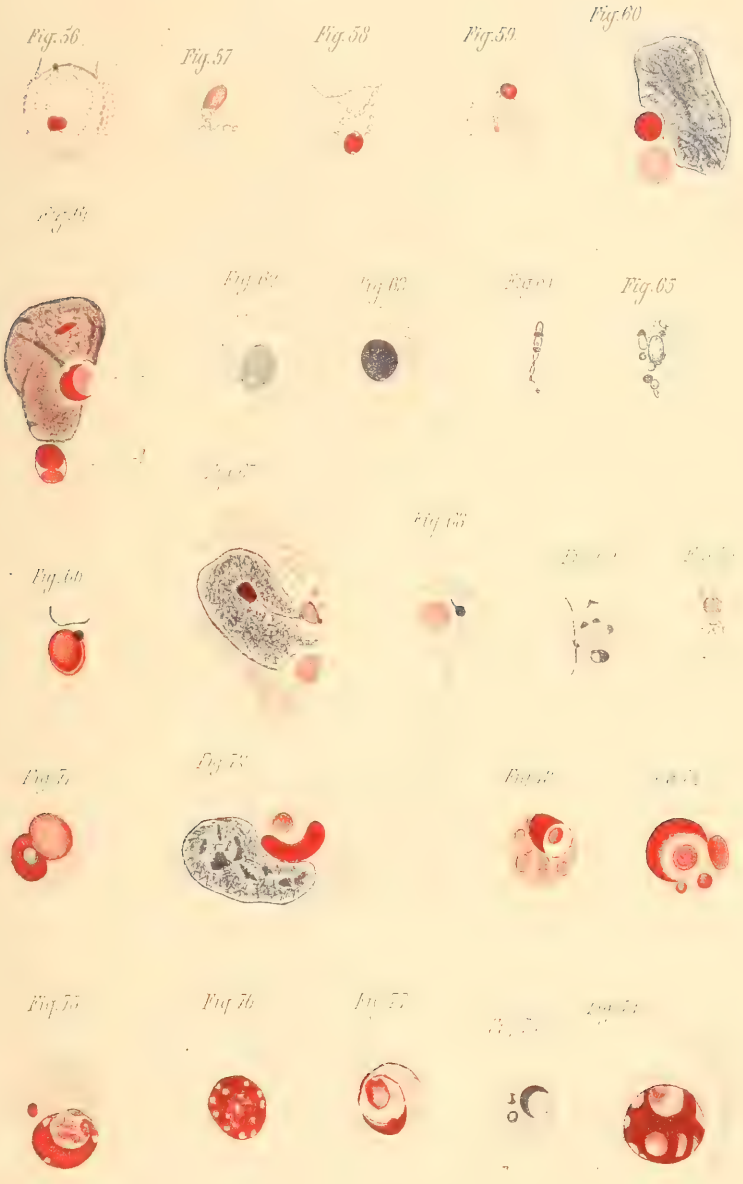


Fig. 33.

Lith. Anst. Veit & Comp. Leipzig.



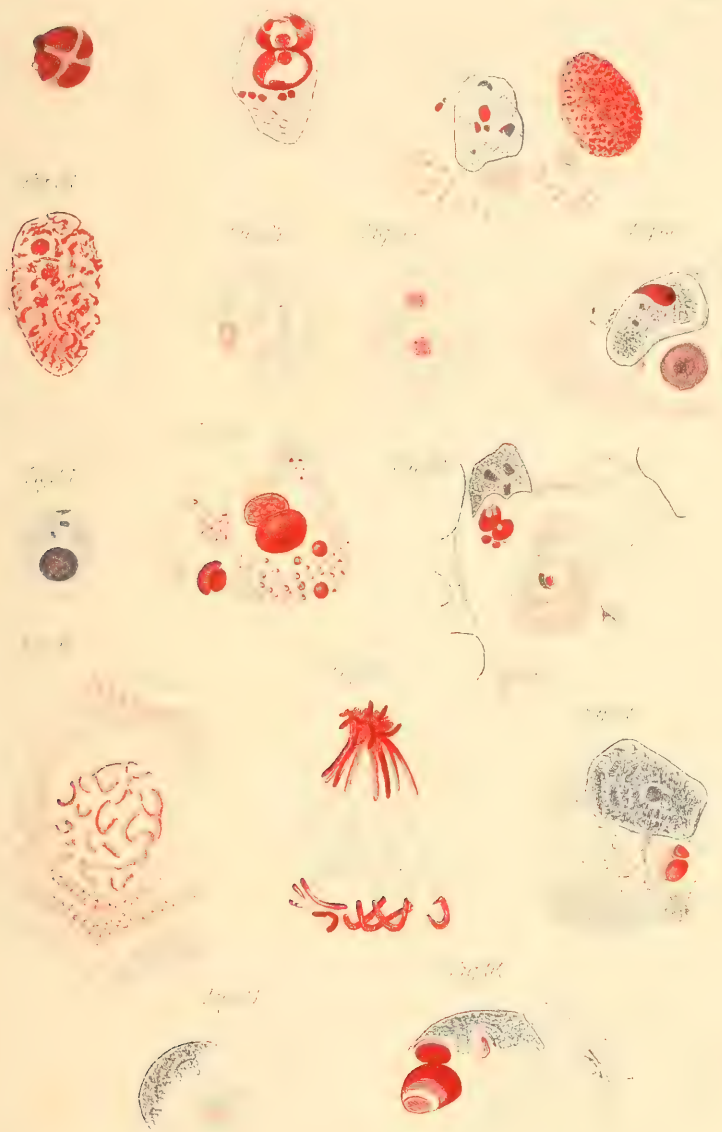
erlag Veit & Comp. he



S. M. Sulj. now del.

Verlag Veit & Comp. Leipzig.

Fig. 30



J. M. Lidgenow del. Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig.

Fig. 95.

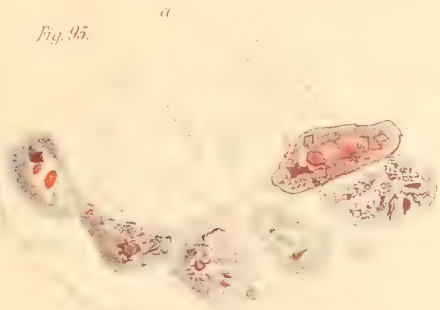


Fig. 96.

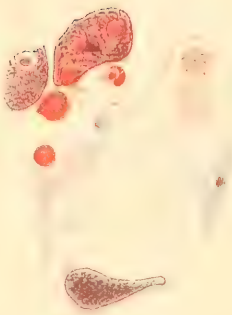


Fig. 97.

Fig. 98.

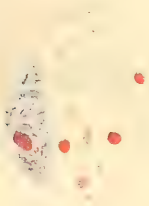


Fig. 99.

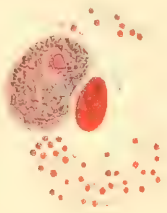


Fig. 100.

Fig. 101.

Fig. 102.

Fig. 103.

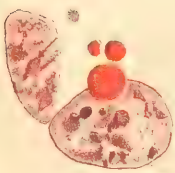
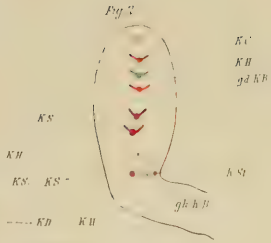
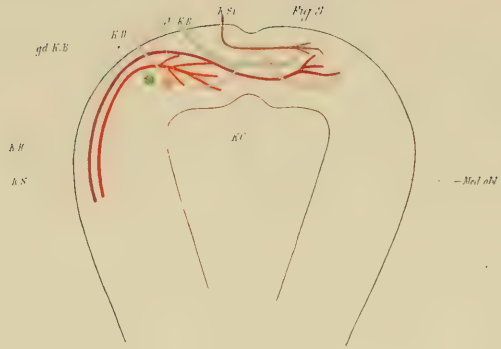


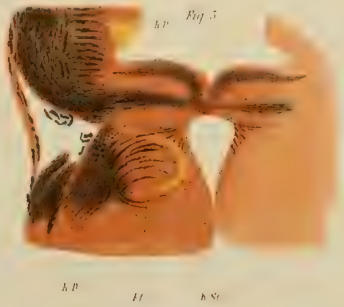
Fig. 104.

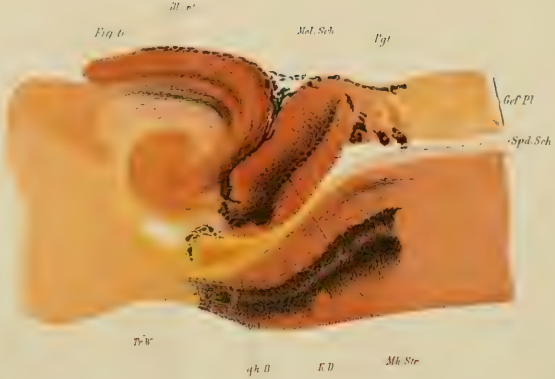
S. M. Lukjanow, del. Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.





Kleinhirnhinterstranghahn K.H
Kleinhirnseitenstranghahn K.S
Kleinhirncommissurenbahn K.C
Kleinhirndachfaserbahn K.D
gekreuzte Kleinhirnbogenfaserbahn gk.K.B
gerade " " gd.K.B
Kleinhirnstielfaserbahn K.St.





Verlag Veit & Comp. Leipzig

Fig. 7.

Fig. 8.

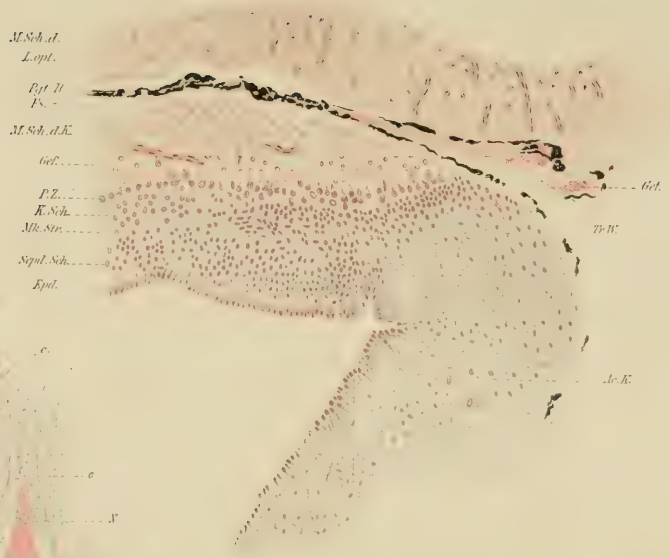
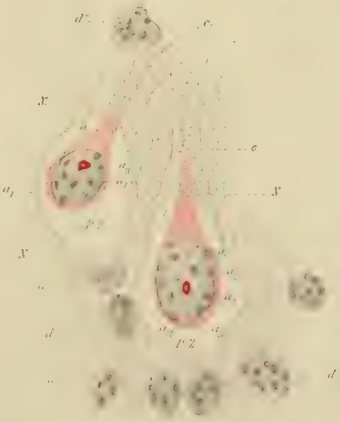


Fig. 9.



Verlag v. Veit & Comp. Leipzig.

Acme
Bookbinding Co., Inc.
300 Summer Street
Boston, Mass. 02210

3 2044 093 332 666